

Idegrendszeri károsodás által okozott tremorok patomechanizmusának vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Kovács Andrea

Semmelweis Egyetem

Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kamondi Anita, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Arányi Zsuzsanna, DSc., egyetemi tanár

Dr. Martos János, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bereczki Dániel, DSc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Gulyás Szilvia, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Dr. Valálik István, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest

2019

Tartalomjegyzék

| | |
|--|----------|
| Rövidítések jegyzéke | 4 |
| 1. Bevezetés | 6 |
| 1.1. Centrális oszcillátorok | 6 |
| 1.2. Perifériás oszcillátorok | 6 |
| 1.3. A fiziológiás tremor | 7 |
| 1.4. Gyakori tremor szindrómák | 8 |
| 1.4.1. Fokozott fiziológiás tremor | 8 |
| 1.4.2. Esszenciális tremor | 8 |
| 1.4.3. Parkinsonizmushoz társuló tremorok (Parkinson-tremorok) | 9 |
| 1.5. A cerebellum szerepe a mozgásszabályozásban | 10 |
| 1.5.1. A cerebellum anatómiája | 10 |
| 1.5.2. A cerebellum és a motoros tanulás | 11 |
| 1.6. A cerebellum szerepe a neurodegeneratív tremor szindrómákban | 12 |
| 1.6.1. Az esszenciális tremor patomechanizmusa | 12 |
| 1.6.2. A Parkinson-tremor patomechanizmusa | 14 |
| 1.6.3. Egyéb tremor szindrómák és a cerebellum kapcsolata | 15 |
| 1.7. A cerebelláris tremorral kapcsolatos eddigi ismereteink | 16 |
| 1.7.1. Állatkísérletek | 16 |
| 1.7.2. Humán vizsgálatok és a cerebelláris tremor klinikai megjelenése | 17 |
| 1.7.3. A cerebelláris tremor neurofiziológiai jellemzői | 18 |
| 1.7.4. Összefüggés a cerebelláris léziók helye és a tremor jellegzetességei között | 19 |
| 1.7.5. A cerebelláris tremor gyógyulása | 19 |
| 1.8. Gyógyszerek által kiváltott tremorok | 19 |
| 1.8.1. Antiepileptikumok | 20 |
| 1.8.1.1. A valproát által kiváltott tremor | 20 |

| | | |
|-----------|---|----|
| 1.8.1.2. | A lamotrigin által kiváltott tremor | 20 |
| 1.8.2. | <i>Antipszichotikumok, antidepresszánsok, hangulatstabilizátorok</i> | 21 |
| 1.8.2.1. | Antipszichotikumok | 21 |
| 1.8.2.2. | Triciklikus antidepresszánsok (TCA) | 22 |
| 1.8.2.3. | Szelektív szerotonin-reuptake gátlók (SSRI) | 22 |
| 1.8.2.4. | Lítium | 22 |
| 1.8.3. | <i>Egyéb szerek (Kalcium-csatorna blokkolók, Beta-adrenerg agonisták, methylxantinok)</i> | 23 |
| 1.8.3.1. | Kalcium-csatorna blokkolók | 23 |
| 1.8.3.2. | Beta-adrenerg agonisták | 23 |
| 1.8.3.3. | Methylxantinok (teophyllin, aminophyllin) | 24 |
| 2. | Célkitűzések | 25 |
| 3. | Módszerek | 26 |
| 3.1. | <i>A tremor vizsgálata fokális cerebelláris léziókban</i> | 26 |
| 3.1.1. | <i>A vizsgált betegek</i> | 26 |
| 3.1.2. | <i>Vizsgálati protokoll</i> | 28 |
| 3.1.2.1. | Klinikai vizsgálat | 28 |
| 3.1.2.2. | Tremormérés | 28 |
| 3.1.2.3. | Képalkotás | 34 |
| 3.1.3. | <i>Statisztika</i> | 36 |
| 3.2. | <i>A lamotrigin által okozott tremor vizsgálata</i> | 38 |
| 3.2.1. | <i>A vizsgált betegek</i> | 38 |
| 3.2.2. | <i>Vizsgálati protokoll</i> | 38 |
| 3.2.3. | <i>Statisztika</i> | 40 |
| 4. | Eredmények | 42 |
| 4.1. | <i>A tremor vizsgálata fokális cerebelláris léziókban</i> | 42 |
| 4.1.1. | <i>A betegek klinikai adatai</i> | 42 |

| | |
|---|----|
| 4.1.2. <i>A kvantitatív tremorméréssel nyert adatok</i> | 43 |
| 4.1.2.1. <i>A tremor neurofiziológiai jellemzői</i> | 43 |
| 4.1.2.2. <i>A kóros tremor prevalenciája a fokális cerebelláris lézióval rendelkező betegekben</i> | 49 |
| 4.1.3. <i>A képalkotó vizsgálatokból nyert adatok</i> | 49 |
| 4.1.4. <i>Korreláció a kvantitatív tremoradatok és a képalkotó vizsgálatokból nyert adatok között</i> | 52 |
| 4.1.5. <i>A cerebelláris tremor gyógyulásának időbeli jellemzői</i> | 58 |
| 4.2. <i>A lamotrigin által okozott tremor vizsgálata</i> | 60 |
| 5. Megbeszélés | 67 |
| 5.1. <i>A tremor vizsgálata fokális cerebelláris léziókban</i> | 67 |
| 5.2. <i>A lamotrigin által okozott tremor vizsgálata</i> | 72 |
| 6. Következtetések | 76 |
| 6.1. <i>A tremor vizsgálata fokális cerebelláris léziókban</i> | 76 |
| 6.2. <i>A lamotrigin által okozott tremor vizsgálata</i> | 77 |
| 7. Összefoglalás | 78 |
| 8. Summary | 79 |
| 9. Irodalomjegyzék | 80 |
| 10. Saját publikációk jegyzéke | 96 |
| 10.1. <i>A disszertációhoz kapcsolódó publikációk</i> | 96 |
| 10.2. <i>A disszertációtól független publikációk</i> | 96 |
| 11. Köszönetnyilvánítás | 97 |

Rövidítések jegyzéke

5-HT – 5-hidroxi-triptamin (szerotonin)

ACEI – angiotenzionkonvertáló enzim gátló

AEDs – antiepileptikus gyógyszerek

AFT – alacsony frekvenciájú tremor

CsF – csúcsfrekvencia

D2 – 2-es típusú dopaminreceptor

DBS – mélyagyi stimuláció

DRT – dentato-rubro-thalamikus pálya

DTI – diffúziós tenzor képalkotás

EMG – elektromyographia

ET – esszenciális tremor

FD – frekvenciadiszperzió

fMRI – funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat

FT – fiziológiás tremor

GABA – gamma-amino-vajsav

GPi – globus pallidus internus

H2-blokkoló – hisztaminreceptor blokkoló

IT – intenciós tremor

KF – középfrekvencia

KT – kinetikus tremor

LTG – lamotrigin

MINFT – magas intenzitású-normofrekvenciájú tremor

MMSE – Mini Mental State Examination

MTPT – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6,-tetrahidropiridin

NyT – nyugalmi tremor

PET – pozitron emissziós tomográfia

PICA – arteria cerebelli posterior inferior

PK – Parkinson-kór

PS – Parkinson-szindróma

PT – poszturális tremor

PTcs – poszturális tremor csukott szemmel

PTny – poszturális tremor nyitott szemmel

PTs – poszturális tremor súlyterheléssel

0,90-3,00 Hz% vagy RP 0,90-3,00 Hz – a 0,90-3,00 Hz-es frekvenciatartomány relatív tremor-teljesítménye

rTMS – repetitív transcranialis mágneses ingerlés

SM – sclerosis multiplex

SPECT – single photon emission computer tomography

SPeM – lassú követő szemmozgás

SSRI – szelektív szerotonin-reuptake gátló

STN – subthalamikus mag

TCA – triciklikus antidepresszáns

TSH – pajzsmirigy-stimuláló hormon

TI – tremorintenzitás

UGT – uridine-5-triphosphate-glucoronyltransferase

VLa – a ventrolaterális thalamus elülső magcsoportja

VLp – a ventrolaterális thalamus hátsó magcsoportja

VOR – vestibulo-ocularis reflex

1. Bevezetés

A tremor, a leggyakoribb mozgászavar, valamely végtag (vagy más testrész) ritmusos, akaratlan, szinuszoid mozgása. A leggyakoribb tremor szindróma, az esszenciális tremor, becsült prevalenciája 5,5% (Louis *et al.*, 2009). A tremorok patomechanizmusa nem teljesen ismert (Elble, 2000). Nem azonosítottak egyetlen központi idegrendszeri szerkezetet, amely az összes centrális eredetű tremor generálásáért felelős lenne. A mozgásszabályozásban részt vevő szinte valamennyi idegrendszeri struktúrát összefüggésbe hozták a tremor kialakulásával (1. ábra): az agykérget, a thalamust, a basalis ganglionokat, a cerebellumot, a nucleus rubert, az oliva inferiort (Elble, 2000).

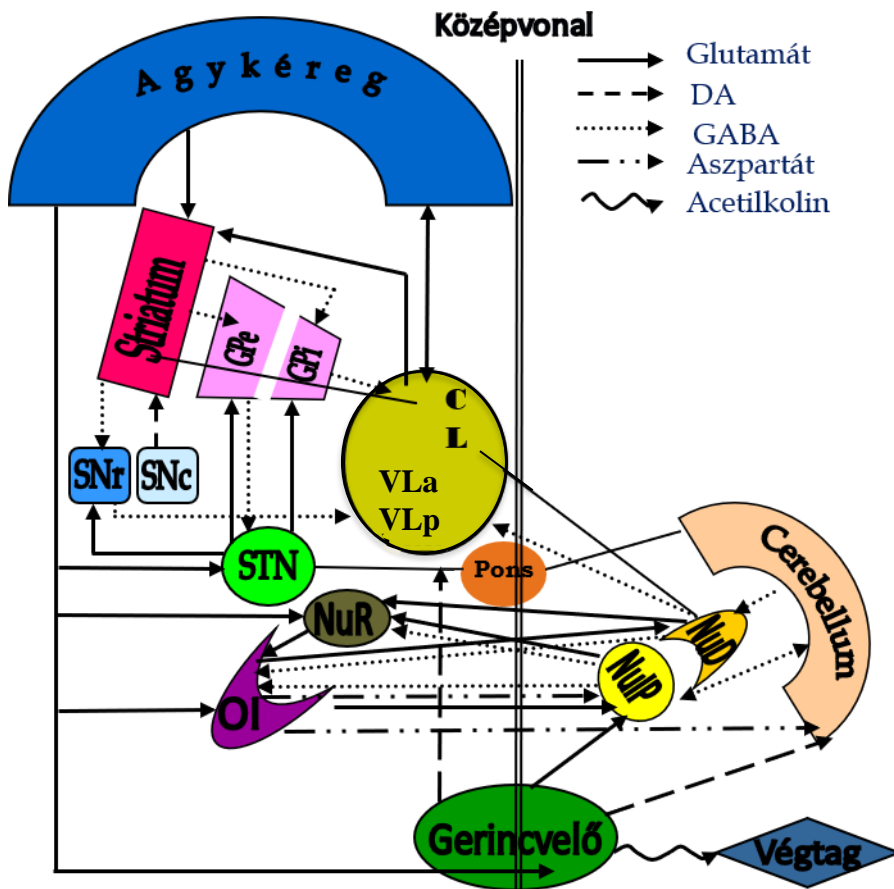
1.1. Centrális oszcillátorok

A motoros rendszeren belül elkülönítik a cerebello-thalamo-kortikális és a nigro-striatális rendszert. Hosszú ideig azt gondolták, hogy ez a két rendszer egymástól függetlenül működik: a basalis ganglionok közül a globus pallidus belső része (GPi) GABAerg inhibitoros rostokat küld a ventrolaterális thalamus elülső magcsoportjába (VL_a), míg a cerebelláris mély magvak glutamaterg excitatoros rostokat küldenek a ventrolaterális thalamus hátsó magcsoportjába (VL_p). Így a basalis ganglionok gátolják, a cerebellum serkenti a motoros kéreg aktivitását (Helmich *et al.*, 2013). Mára egyértelművé vált, hogy a két rendszer állandó kapcsolatban áll egymással (1. ábra) a subthalamikus mag (STN) révén (a STN a pedunculo-pontin magcsoporton keresztül kolinerg rostokat küld a cerebelláris kortexbe (Bostan *et al.*, 2013; Bostan and Strick, 2018)) és a striatum révén (Hoshi *et al.*, 2005).

1.2. Perifériás oszcillátorok

A tremorok egy részét perifériás oszcillátorok hozzák létre. Az ízület és az azt mozgató izmok egyszerű mechanikai rendszernek tekinthetők. Az oszcilláció frekvenciája a rendszer rugalmasságának és a rá illesztett tömegnek a függvénye. Az izomösszehúzódás, mely csökkenti az ízületek rugalmasságát, növeli a remegés frekvenciáját; a súlyterhelés csökkenti a remegés frekvenciáját. Az ízületekben létrejött mechanikus oszcillációt befolyásolják a reflexoszcillációk, a motoros egységek irreguláris összehúzódásai és a kardio-ballisztikus lökéshullámok. A fentiekből következik, hogy a disztális ízületek nagyobb, a proximális ízületek alacsonyabb frekvencián oszcillálnak. A fiziológiás

vállozcilláció 2-3 Hz, a fiziológias csuklóremegés frekvenciája 8-12 Hz, az ujjakon 17-20 Hz-es frekvencia mérhető (Elble, 1996).



1.ábra. A centrális és perifériás tremorgenerátorok és kapcsolataik. Az ábra Roger Elble 2000-ben publikált ábrájának felhasználásával készült (Elble, 2000). GPe – globus pallidus externus, GPi – globus pallidus internus, SNr – substantia nigra pars reticulata, SNc – substantia nigra pars compacta, STN – nucleus subthalamicus, VLa – nucleus ventralis lateralis anterior thalami, VLp – nucleus ventralis lateralis posterior thalami, CL – nucleus centralis lateralis thalami, OI – oliva inferior, NuR – nucleus ruber, NuP – nucleus interpositus, NuD – nucleus dentatus.

1.3. A fiziológias tremor

Fiziológias tremor regisztrálható minden egészséges egyénben. Ennek frekvenciája 8-12 Hz (Elble, 1996). A tremor frekvenciája jelentősen változik a végtag terhelésével. Ez is bizonyítja, hogy létrejöttét döntően perifériás oszcillátorok határozzák meg.

1.4. Gyakori tremor szindrómák

A legújabb egységes szakmai irányelvek szerint a kóros tremor fenomenológiai leírása fontosabb, mint annak besorolása egy szindróma kereteibe (Bhatia et al., 2018). Eszerint meg kell határozni a tremor eloszlását, az aktivációs körülményeket, a tremor frekvenciáját, illetve meg kell állapítani, hogy önállóan van jelen – *izolált tremor szindróma* –, vagy más neurológiai tünetekhez társul – *kombinált tremor szindróma*. A tremor érinthet egyetlen végtagot vagy testrészt (pl. egyik oldali felső végtag – *fokális tremor*), érinthet két végtagot vagy testrészt egymással összefüggésben (pl. mindkét felső végtag – *szegmentális tremor*), érintheti az egyik testfelet (*hemitremor*) vagy kiterjedhet az egész testre (*generalizált tremor*). A tremor megjelenhet nyugalomban, azaz letámasztott végtagnál (*nyugalmi tremor*) vagy akció során (*akciós tremor*). Az akciós tremor megjelenhet poszturális helyzetben, amikor a végtagot a gravitáció ellenében tartjuk – *poszturális tremor* –, vagy akaratlagosan mozgatjuk – *kinetikus tremor*. A kinetikus tremorok egyik speciális formája az *intenciós tremor*, amely valamilyen cél megközelítésekor/elérésekor jelentkezik. A kinetikus tremorok másik ritkább formája a *feladatspecifikus tremor*, mely kizárólag egy bizonyos cselekvés közben jelentkezik pl. írás, hangszeres játék, és feltehetően dystoniás komponense is van.

A következőkben a gyakoribb tremor szindrómákat ismertetem röviden.

1.4.1. Fokozott fiziológiás tremor

Bizonyos tényezők pl. stressz, egyes gyógyszerek, hyperthyreosis fokozhatják a fiziológiás tremor intenzitását, ilyenkor fokozott fiziológiás tremor alakul ki. Fokozott fiziológiás tremorban a tremor általában kétoldali, szimmetrikus felső végtagi akciós tremor, a frekvenciája megegyezik a fiziológiás tremoréval. A kiváltó tényező megszüntetése révén reverzibilis. Az esszenciális tremorral könnyen összetéveszthető, ezért javasolt neurofiziológiai vizsgálat révén elkülöníteni (Bhatia et al., 2018).

1.4.2. Esszenciális tremor

Az esszenciális tremor (ET) klinikai megjelenése rendkívül változatos, ezért a betegség definíciója is sokat változott az utóbbi időben. Jelenleg az ET izolált kétoldali felső végtagi akciós tremor, melyhez fej-, hangszalag tremor társulhat. Akkor mondható ki a diagnózis, ha a tremor legalább 3 éve fennáll. Tekintettel arra, hogy gyakran észleltek enyhe/szubklinikus neurológiai tüneteket ET-ban (ataxia, dystonia), létrehoztak egy

külön entitást, az esszenciális tremor plusz szindrómát. ET plusz szindróma esetén az ET klasszikus tünetei mellé társulhat enyhe fokú járási ataxia, enyhe fokú dystonia, amelynek klinikai jelentősége kérdéses, és nyugalmi tremor is megjelenhet (Bhatia et al., 2018). A betegség patomechanizmusát az ennek szánt fejezetben, a 12-14. oldalon részletezzük.

1.4.3. *Parkinsonizmushoz társuló tremorok (Parkinson-tremorok)*

A Parkinson-szindróma (PS) a bradykinesis, tremor, rigor, tartási instabilitás tünetegyüttest jelenti. Leggyakoribb primér oka a Parkinson-kór (PK).

A Parkinson-kór neurodegeneratív betegség. Motoros tünetei a substantia nigra dopamintermelő sejtjeinek legalább 60-80%-át érintő pusztulás következtében alakulnak ki (Cheng *et al.*, 2010; Dauer and Przedborski, 2003). A betegség patomechanizmusát az ennek szánt fejezetben, a 14-15. oldalon részletezzük. A PK diagnózisa ma is a klinikai tüneteken alapul (Tarakad and Jankovic, 2017). A PK-ban megjelenő tremor általában féloldali, felső végtagi nyugalmi tremor, és bradykinesis, esetleg rigor társul hozzá. A betegség lefolyása során a tremor megjelenhet az ellenoldalon is, azonban az aszimmetria végig megmarad a tremor intenzitásában (akárcsak a többi Parkinson-tünet súlyosságában). A nyugalmi tremor mellett akcióos tremor is megjelenhet (poszturális és intenciós tremor). A Parkinson-tremorokban megjelenő poszturális tremor és az ET-ban megjelenő poszturális tremornak valószínűleg különböző a patomechanizmusa. PK-ban a felső végtag akcióba lendítésekor a nyugalmi tremor megszűnik, majd a poszturális helyzet felvétele után újrakezdődik. Ezért a PK-ban megjelenő poszturális tremort újrakezdődő (re-emergent) tremornak hívják, ami valószínűleg nyugalmi tremor a patomechanizmusát tekintve (Helmich *et al.*, 2013). A tremor frekvenciája a betegség progressziójával fokozatosan csökken, de általában 4-7 Hz közötti, és a két oldal, illetve a különböző mérési helyzetek között különbözhet (Bhatia *et al.*, 2018).

Parkinson-szindrómát a Parkinson-kórnál kevésbé gyakori neurodegeneratív betegségek is okozhatnak. Ezekben fokozott tartási instabilitás, gyakori elesések, vertikális tekintésbénulás, az autonóm funkciók zavara, esetleg cerebelláris ataxia, korai demencia, hosszúpálya-tünetek, myoclonusok, alien hand szindróma jelenhet meg. A gyakoribb Parkinson-szindrómák a progresszív supranuclearis paresis (PSP), corticobasalis degeneratio (CBD), multisisztémás atrófia (MSA), diffúz Lewy-testes demencia (DLBD). A fenti szindrómák tünetei között jelentős klinikai átfedés lehet, ezért manapság

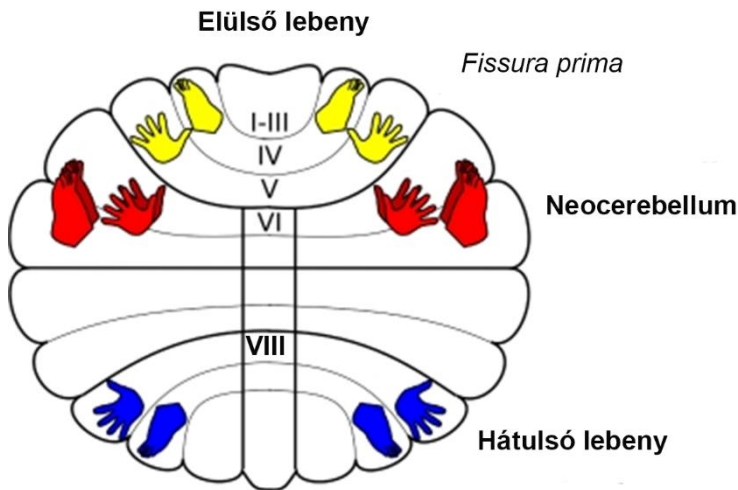
a fenti szindrómákat egyazon spektrum részének tekintik (McFarland, 2016). A Parkinson-szindrómában megjelenő tremor általában kétoldali, szimmetrikus, poszturális, bár a Parkinson-kórra jellemző aszimmetrikus nyugalmi tremor is megjelenhet (Shuaib *et al.*, 2016).

1.5. *A cerebellum szerepe a mozgásszabályozásban*

1.5.1. *A cerebellum anatómiája*

A cerebellumot a fissura prima elülső (I-V lobulus) és hátulsó lebenyre (VI-IX lobulus) osztja. A fissura postero-lateralis leválasztja a hátulsó lebenyről a flocculo-noduláris lebenyt (X lobulus). A cerebellum középvonali struktúrája a vermis, amely elválasztja a két cerebelláris hemisferiumot. A cerebellum szürkeállománya a cerebelláris kéreg három rétegében (molekuláris, Purkinje-sejtek rétege és granuláris réteg), valamint a cerebelláris mély magvakban található, melyek latero-mediális irányban: a nucleus dentatus, nucleus interpositus (globosus+emboliformis) és nucleus fastigii (Lai, 2010). Három alapvető funkcionális struktúrát írtak le (Lawrenson *et al.*, 2018): (1) A cerebellum ún. mikrozonákra osztható, amelyek kb. 1000 Purkinje-sejtet tartalmaznak, amelyeknek azonos a szomatotópiás receptív mezőjük. Ezek a Purkinje-sejtek a kéregfelületre merőlegesen, egymással párhuzamosan helyezkednek el, keskeny sávokban (Cermirana *et al.*, 2013). (2) A cerebellum modulokba szerveződik, melyben azok a rostok haladnak, melyek a Purkinje-sejtektől a cerebelláris mély magvak ugyanazon, specifikus területére vetülnek, és egyben az oliva inferior szegregált vetületei (D'Angelo and Casali, 2013). (3) Szegregált cerebello-kortikális hurkok (loop) teremtenek kapcsolatot a cerebellum és a kéreg számos része között: a primer motoros kéreggel, a prefrontális, posterior parietális, superior temporális, posterior parahippocampalis, cinguláris kérgi területekkel (Schmahmann, 2013). Az összeköttetéseket biztosító rostok szomatotópiás elrendeződésben haladnak át a hídban (Lawrenson *et al.*, 2018). A cerebellumban három szomatotópiás térkép található (2. ábra): az egyik az elülső lebenyben, az I-V lobulusokban, a másik a hátsó lebenyben, a VIII-as lobulusban (Stoodley and Schmahmann, 2010; Wolfgang *et al.*, 2001), a harmadik a VI-VII-es lobulusban (Schlerf *et al.*, 2010). Az elülső lebeny és a VIII-as lobulus sűrű spinocerebelláris afferenseket kapnak (Oscarsson, 1965; Voogd *et al.*, 2004). Ezekkel ellentétben a laterális régiók – a VI, VII-es lobulus vagy neocerebellum – nem kapnak somatosensoros afferenseket. Ezek a prefrontális kéreggel és az agykéreg asszociatív áréaival állnak kölcsönös

összeköttetésben (Schmahmann, 2013), és a kognitív teljesítményért felelősek, beleértve a figyelmi feladatokat komplex mozgásmintázatok során.



2.ábra. A cerebellum szomatotópiás térképei. Az elülső lebeny, azon belül az V-ös lobulus, valamint a hátulsó lebenyben a VIII-as lobulus és a VI-os lobulus (komplex mozgások esetén) felelős a felső végtagi mozgások koordinációjáért. Az ábra Schlerf és mtsai ábrájának átdolgozásával készült (Schlerf et al., 2010).

Ezen felosztás mentén alakult ki az az elképzelés, hogy az elülső lebeny a motoros cerebellum, a hátsó lebeny a kognitív cerebellum. Egyben ez a felosztás nyújt alapot a cerebelláris tüneteknek három nagy csoportra való felosztására: eszerint vesztibulo-cerebelláris, motoros cerebelláris és kognitív cerebelláris tünetekről beszélünk (Lawrenson et al., 2018).

1.5.2. A cerebellum és a motoros tanulás

A cerebellum tartalmazza a humán idegsejtek kb. 60-80%-át (Herculano-Houzel, 2009). Klinikai megfigyelések bizonyítják, hogy a cerebelláris léziók miatt kialakult tünetek nyomtalanul meggyógyulnak. Mindez megkérdőjelezi a cerebellum pótolhatatlan szerepét az idegrendszer működésében. Megfigyelések szerint a cerebellum rendeltetése a motoros tanulás, de a kognitív folyamatokban is szerepet játszik.

A cerebellum szerkezete igen redundáns, ami ideális a motoros tanuláshoz (Marr, 1969). A motoros tanulás a következő mozdulat beállítását feltételezi, amely prediktív

mechanizmusokat implikál. A jelenlegi elméletek szerint a cerebellum megjósolja a kéreg által elindított mozgás következményét, illetve a mozgás kivitelezését a cél eléréséhez igazítja (Lawrenson *et al.*, 2018). Erre két lehetséges modell létezik: a forward modell és az inverz modell (Popa *et al.*, 2013, 2017). A forward modell szerint a cerebellum a kiindulási állapotból jósolja meg a cselekvés következményét, míg az inverz modell szerint az elérni kívánt cél alapján határozza meg az akcióttervet. A cerebellum raktározza a mozgásmintákat, és a következő akcióttervnél a tervet az ismert mintákkal összehasonlítja (Molinari *et al.*, 2009). Ha a soron következő akcióttervben felismeri az ismert minták valamelyikét, akkor létrejön a predikció. Ha azonban az akcióttervben egyetlen tárolt mintát sem ismer fel, akkor azt hibaként észleli, aktivitása fokozódik, és a mozgástervet javítja (Gruol *et al.*, 2016). Ez a cerebellum normális működése. Ezek jelentősége akkor válik evidenssé, ha megnézzük, mi történik, amikor ezek a folyamatok károsodnak. A prediktív folyamatok hibája a klinikai gyakorlatban a dysmetria, a súlybecslés zavara és a tremor (Lawrenson *et al.*, 2018).

1.6. A cerebellum szerepe a neurodegeneratív tremor szindrómákban

A cerebellum károsodását számos tremor szindrómával összefüggésbe hozták (Elble, 2000). Többféle elmélet létezik a leggyakoribb tremor szindrómák: az ET és Parkinson-tremor kialakulásával kapcsolatban. Vitatott, hogy az ET mennyiben neurodegeneratív betegség. Azonban számos evidencia bizonyítja, hogy a cerebellum mind az ET, mind a Parkinson-tremor patogenezisében kulcsszerepet tölt be.

1.6.1. Az esszenciális tremor patomechanizmusa

Az esszenciális tremor (ET) patomechanizmusával kapcsolatban három elméletet vetettek fel:

1. A neurodegeneratív elmélet

Számos elektrofiziológiai (Filip *et al.*, 2016), klinikai (Benito-Leon and Labiano-Fontcuberta, 2016), képalkotó (Cerasa and Quattrone, 2016) és neuropathológiai (Louis, 2016) vizsgálat támasztja alá, hogy az ET neurodegeneratív betegség, és a neurodegeneratív folyamatok elsősorban a cerebellumot érintik. A kisagyra alkalmazott repetitív transcraniális mágneses stimulációs (rTMS)-kezelés átmenetileg csökkentette az esszenciális tremor amplitúdóját (Gironell *et al.*, 2002). Elektrooculográfia igazolta, hogy ET-betegeknél károsodott a lassú követés (SPEM) és a vesztibulo-ocularis reflex (VOR)

(Helmchen *et al.*, 2003). Bár a cerebellumban is kimutattak magas frekvenciájú oszcillációkat (EEG) (Niedermeyer, 2004; De Zeeuw *et al.*, 2008), az ET fő oszcillátorának a thalamust tartják (Hua and Lenz, 2005). fMRI vizsgálatok igazolták ET-ben a cerebello-thalamo-kortikális hálózat és a GPi fokozott aktivitását (szemben a voluntáris tremorral): cerebellum, primer motoros area, thalamus, GPi (Bucher *et al.*, 1997), az oliva inferior fokozott aktivációja nélkül. A PET-vizsgálatok fokozott anyagcserét igazoltak mindkét oldali cerebelláris hemisfériumban, a szenzoros és motoros kéregben és premotoros áréában ET-betegeken (Colebatch *et al.*, 1990). Voluntáris tremor esetén szintén fokozott anyagcserét mértek a sensomotoros kéregben, a premotoros areában és a cerebellumban, de ez utóbbinak csak a mozgással ipsilaterális hemisfériumában (Jenkins *et al.*, 1993). DTI vizsgálatok csökkent frakcionális anisotropiát mutattak ki a felső cerebelláris pedunculusban (SCP) és a nucleus dentatusban (Nicoletti *et al.*, 2010). A klinikai és eszközös vizsgálatok ET-betegeken enyhe klinikai és szubklinikus cerebelláris tüneteket találtak, és ezek jelenlétében ET plusz tremor szindrómát állapítottak meg (Bhatia *et al.*, 2018). A következő enyhe cerebelláris tüneteket írták le: enyhe dysarthria (Kronenbuerger *et al.*, 2009); szubklinikus szemmozgászavarok (SPEM, VOR) (Helmchen *et al.*, 2003); a járás mintázatának megváltozása: a zsinórjárás (Rao *et al.*, 2011), a lépés sebessége a korban illesztett kontrolloktól eltérő volt (a fiziológiás öregedésben látott mintázathoz hasonlított). Az ET-betegek által rajzolt Archimédész-spirálok elemzése kimutatta, hogy nemcsak a tremorintenzitással, hanem a csökkent motoros tanulási képességgel is korrelál a spirálszélesség variabilitása (Louis *et al.*, 2012). A neuropatológiai vizsgálatok szintén a cerebellumot találták az elváltozások fő célpontjának: ET-ban a Purkinje-sejtek száma csökken, az axonok degeneratív folyamatok révén kórosan kiszélesednek (torpedok), terminális axonburjánzások és rekurrens kollaterálisok alakulnak ki, a dendritek szintén elágaznak, megvastagodnak. Megnö a kúszórostok és Purkinje-sejtek aránya. A nucleus dentatusban (DN) a GABA-receptorok sűrűsége csökken (Louis, 2016).

2. A GABA-erg hipotézis

Felmerült, hogy az ET patogenézisében nem egy konkrét idegrendszeri struktúra, hanem a neuro-kémiai egyensúly felborulása áll. Elsősorban az szól emellett, hogy ET-ban a GABA-agonista gyógyszerek hatékonyan csökkentik a tremorintenzitást (ld. primidone, topiramát, alkohol) (Deuschl *et al.*, 2011). További érv lehet, hogy a harmalin, mely egyes

ET-állatmodellekben a tremor kiváltójaként vált ismertté, gátolja a GABA-A receptorokat (Helmich *et al.* 2013); valamint ET-betegek liquorában a GABA mennyisége csökkent a kontrollok liquorához képest (Mally *et al.*, 1996).

3. Az oszcilláló hálózat elmélete

A mélyagyi stimulációs (DBS) műtétek során végzett neurofiziológiai mérések és kortiko-muszkuláris koherencia vizsgálatok jelentős előrelépést jelentettek a patomechanizmus megismerésében. Az így végzett vizsgálatok nem azonosítottak egy konkrét sejtszoptot, hanem a mérések folyamán más-más sejtszoptok tüzelését látták, miközben a periférián mért tremor neurofiziológiai jellemzői nem változtak (Raethjen *et al.*, 2007; Pedrosa *et al.*, 2012). Ebből azt a következtetést vonták le, hogy nem létezik egyetlen oszcillátor, hanem egy oszcilláló hálózat felelős az ET kialakulásáért.

1.6.2. A Parkinson-tremor patomechanizmusa

A Parkinson-tremor kialakulásával kapcsolatban is három elmélet létezik (Helmich *et al.*, 2013).

1. Thalamikus pacemaker elmélet

A thalamikus sejtek kétféle frekvencián tüzelnek: 9-10 Hz-n, ha depolarizált állapotban vannak, és 5-6 Hz frekvencián hiperpolarizált állapotban. Ezek a frekvenciák a fiziológiás tremor (9-10 Hz), valamint a Parkinson-tremor (5-6 Hz) frekvenciájának felelnek meg. Ezzel szemben Parkinson-betegek thalamusában nem tudták igazolni az 5-6 Hz-es tüzelési frekvenciát, a thalamikus burst-ok és a periférián mért tremor között nem volt koherencia (Magnin *et al.*, 2000). Felmerül a kérdés, hogy mi hiperpolarizálhatja a thalamikus sejteket. A GPi gátló szinapszisokat küld a thalamushoz, de a VLa, amelyhez kapcsolódik, szignifikánsan kevesebb tremorsejtet tartalmaz, mint a VLp (a cerebellum kapcsolata) (Magnin *et al.*, 2000), és a DBS Parkinson-betegekben a VLp-ben sokkal hatékonyabb, mint a VLa-ban. Továbbá a DBS nemcsak a thalamusban hatékony, hanem a STN-ben és a GPi-ban is. Jóllehet, ez az elmélet nem magyarázza tökéletesen a jelenséget.

2. A basalis ganglion elmélet

Többféle elképzelés is van azzal kapcsolatban, hogy a basalis ganglionok érintettsége miként okoz tremort Parkinson-kórban. Az egyik elmélet szerint a dopaminhiány az

egymástól különálló, szegregált pallidális neuronok szinkronizációját idézi elő (Bergman *et al.*, 1998), s ez okozza a tremort. A másik teória szerint a STN-GPe együttese alkotja a tremor pacemakert. Bár *in vivo* méréseket nem végeztek, *in vitro* a STN-GPe tüzelési frekvenciája 0,4-1,8 Hz volt, amely frekvencia nem hozható összefüggésbe a Parkinson-tremor 5-6 Hz-es frekvenciájával (Plenz and Kital, 1999). Noha egyre több evidencia szól amellett, hogy a dopamin kórosan szinkronizálja a basalis ganglionokat, az elmélet nem nyújt magyarázatot arra, hogy a cerebellum és a VLp hogyan játszik közre a Parkinson-tremor kialakulásában (Dovzhenok and Rubchinsky, 2012).

3. A dimmer-switch elmélet

Egy single photon emissziós (SPECT) és fMRI-elektromyographia (fMRI-EMG) vizsgálat alapján merült fel annak a lehetősége, hogy a Parkinson-tremor kialakulásáért egy hálózat felelős, nem egyetlen struktúra. A vizsgálat azt mutatta, hogy a nyugalmi tremor kezdeténél mind a cerebellumban, mind a basalis ganglionokban mérhető aktivitásfokozódás. Az amplitúdóhoz kapcsolt aktivitás azonban csak a cerebellumban mérhető (Helmich *et al.*, 2012). Ebből arra következtettek, hogy a cerebellum erősítőként a tremor amplitúdóját szabályozza, míg a basalis ganglionok kapcsolóként a tremorepizódok kezdetét és végét határozzák meg. Ezenfelül tremordomináns Parkinson-betegekben fokozott konnektivitást találtak a cerebello-thalamo-kortikális és a basalis ganglionok között (Helmich *et al.*, 2012). Ez az elmélet megmagyarázhatja, hogy miért hatékony Parkinson-kórban a STN-GPi DBS és a VLp DBS is (Helmich *et al.*, 2013). Ugyanakkor felveti annak a lehetőségét, hogy a cerebellum fokozott aktivitása kompenzatorikusan jön létre Parkinson-kórban (Wu and Hallett, 2013) a basalis ganglionok csökkent aktivitásának kompenzálása érdekében.

1.6.3. Egyéb tremor szindrómák és a cerebellum kapcsolata

Tény, hogy számos más neurodegeneratív betegségben is igazolt a cerebellum érintettsége: multiszipstémás atrófiában (Dash *et al.*, 2019), spinocerebelláris ataxiában (Adanyeguh *et al.*, 2018), fragilis X tremor-ataxia szindrómában (Wang *et al.*, 2017). Nem meglepő, hogy a cerebellum az összes tremor létrejöttében fontos szerepet játszik (Elble, 2000), hiszen a mozgásszabályozásért felelős hálózat egyik csomópontja.

A neurodegeneratív betegségek ellenpontjaként azonban fontos megemlíteni a cerebellumot érintő fokális elváltozásokat, melyek szintén okozhatnak tremort (Holmes,

1922). A cerebellum fokális léziója következtében létrejött <5 Hz frekvenciájú, intenciós (esetleg poszturális) tremort cerebelláris tremornak nevezték (Deuschl *et al.*, 1998). A cerebelláris tremor klinikai megjelenését tekintve külön entitás a tremor szindrómák között.

1.7. *A cerebelláris tremorral kapcsolatos eddigi ismereteink*

A tremorral kapcsolatos támpontokat a tremorról megfogalmazott egységes szakmai irányelvek foglalták össze (Bhatia *et al.*, 2018; Deuschl *et al.*, 1998). Az 1998-as irányelvek szerint a cerebelláris tremor fokális cerebelláris lézió következtében létrejött intenciós, esetleg poszturális tremor, melynek frekvenciája 5 Hz-nél alacsonyabb (Deuschl *et al.*, 1998). Ebben egyetlen hivatkozás sem szerepel olyan neurofiziológiai vizsgálatokra, amelyek a cerebelláris tremor frekvenciáját humán populáción mérték volna. Feltehetően állatkísérletes eredményekre támaszkodik a definíció. 20 évvel később, a 2018-as irányelvekben a cerebelláris tremor fogalmát kiiktatták a rendszerszerű klasszifikációból, és egyenlővé tették az egyéb tünetekkel társuló intenciós tremorral (Bhatia *et al.*, 2018). Jóllehet, korábbi humán megfigyelésekből ismert, hogy a cerebellum fokális léziói esetén poszturális tremor is megjelenhet (Holmes, 1922). A 2018-as definíciót sem támasztják alá egyetlen hivatkozással sem. Tény, hogy kevés objektív és kvantitatív adat áll rendelkezésre a cerebellum károsodása által okozott tremorral kapcsolatban.

1.7.1. *Állatkísérletek*

1893-ban Ferrier és Turner 26 majmon végzett kísérletet: különböző cerebelláris szerkezeteket károsítottak műtétileg, és leírták, hogy milyen változások alakultak ki a műtétet követően a majmok mozgásában. Akciós tremort és ügyetlen felső végtagi mozgásokat láttak a különböző struktúrák léziója esetén. Az akciós tremor a lézióval azonos oldalon jelent meg (Ferrier and Turner, 1894). Ezek a megfigyelések világítottak rá arra, hogy a cerebellum károsodása tremort okozhat. Több mint 70 évvel később Larochelle és mtsai, illetve Poirier és mtsai a nucleus dentatus hűtése és a felső cerebelláris pedunculus elvágása révén sem tudtak tremort előidézni (Larochelle *et al.*, 1970; Poirier *et al.*, 1974), csak harmalin jelenlétében (intramuszkuláris injektlása után), amely az agytörzsi monoaminerg anyagok hatását felerősíti. Ez a megfigyelés felhívta a figyelmet arra, hogy tartós poszturális tremorhoz szükség van a felső agytörzs

monoaminerg rendszerére, amelynek a hatását a harmalin felerősíti, vagy az oliva inferiorra (Park *et al.*, 2010). Flament és Hore – szintén a nucleus dentatus hűtése révén – alacsony frekvenciájú tremort igazolt, és kimutatta, hogy a tremor frekvenciája változik izometriás és izotóniás körülmények között (Flament and Hore, 1988). Ezek a vizsgálatok vezettek arra a hipotézisre, hogy cerebelláris tremorban a centrális oszcillátor aktivitását perifériás mechanizmusok modulálhatják.

1.7.2. Humán vizsgálatok és a cerebelláris tremor klinikai megjelenése

Elenyésző számú szisztematikus vizsgálat volt, mely a cerebelláris tremor klinikai megjelenését tanulmányozta.

Az első megfigyelések Gordon Holmes-tól származnak (Holmes, 1922), aki rendkívüli pontossággal leírta a cerebelláris léziók által okozott klinikai tüneteket. Holmes háborús sérülteket vizsgált, akik a cerebellumra lokalizált idegrendszeri traumát szenvedtek el. Ezekben a betegekben háromféle tremort különített el, és úgy vélte, hogy ezek három különböző patomechanizmussal jönnek létre: statikus (poszturális) tremor, kinetikus (intenciós) tremor és egy harmadik típus, mely a törzset és a fejet is érinti. A tremor fő okának a hipotóniát és muszkuláris astheniát gondolta. Azt is megfigyelte, hogy ezeknél a betegeknél megszűnt a felső végtag finom vibrálása, azaz a felső végtag fiziológias tremora az érintett oldalon (Holmes, 1922).

A fentiek mellett létezik egy másik tremortípus is, amely szintén Holmes nevééről várt ismertté (bár elsőként Benedikt írta le 1889-ben), az ún. Holmes-tremor (Raina *et al.*, 2016). A Holmes-tremor általában a középagy és/vagy thalamus léziója esetén kialakult alacsony frekvenciájú irreguláris, nagy amplitúdójú tremor, mely nyugalomban is jelen van, de poszturális és intenciós helyzetben nő az amplitúdója. Jellegzetes a Holmes-tremorra, hogy hónapokkal/évekkel később alakul ki, mint maga a lézió (Raina *et al.*, 2016). Holmes-nak a cerebelláris károsodáson átesett betegek körében nem jelent meg nyugalmi tremor. Nakamura és mtsai beszámoltak két betegről, akiknél a dentato-rubro-thalamikus pálya léziója után évekkel később alakult ki a súlyos tremor, mely nyugalomban is jelen volt (Nakamura *et al.*, 1993). A jelenséget cerebelláris tremorként definiálták, jóllehet, a leírás alapján a betegek vsz. Holmes-tremorban szenvedtek.

A vizsgálatok nagy része azt mutatja, hogy a cerebelláris tremor a cerebelláris lézióval azonos oldalon alakul ki. Jóllehet Cole és mtsai kétoldali ujjtremort észleltek egyoldali lézió mellett (Cole *et al.*, 1988).

A cerebelláris léziókkal összefüggésben számos késői kezdetű tremort közöltek esettanulmányokban. Ezek nagyrészt olyan léziók, melyek az agytörzset is érintették. A palatális tremor a cerebelláris károsodást követően évekkel később is megjelenhet, feltehetően az érintett pályarendszerek másodlagos reorganizációja révén. Brown és mtsai leírtak három esetet ún. cerebelláris axiális poszturális tremorral. Ez a tremortípus nyugalomban és poszturálisan is jelen volt, de akaratlagos mozgás alatt megszűnt, és érintette a fejet és a törzset is (Brown *et al.*, 1997). A három beteg közül mindössze egy esetben volt ismert fokális cerebelláris lézió (haemangioblastoma). Louis és mtsai 5 esetet közöltek „késői kezdetű cerebelláris szindróma” diagnózissal, amely 3 hét-2 év múlva alakult ki a cerebelláris károsodás után (Louis *et al.*, 1996).

1.7.3. A cerebelláris tremor neurofiziológiai jellemzői

A cerebelláris tremor frekvenciájával kapcsolatos nézeteink az állatkísérletes adatokra támaszkodnak. Bár ezekben is jelentős eltérések mutatkoznak, több állatkísérlet is 3-5 Hz-es tremorfrekvenciát észlelt majmok alkarján mérve (Brooks *et al.*, 1973; Flament and Hore, 1988). Emellett közöltek 5-8 Hz-es frekvenciát is (Atkin and Kozlovskaya, 1976). Leírták, hogy izometriás kontrakcióban a 3-5 Hz-es frekvencia 1,7-2,5 Hz-re csökkent le (Flament and Hore, 1988).

Mindössze néhány humán vizsgálatban mérték a cerebelláris tremor frekvenciáját (Lawrenson *et al.*, 2018). Holmes objektív mérés nélkül, 4 Hz-re becsülte a harmadik típusú, fejet is érintő tremor frekvenciáját. Cole és mtsai 5-7 Hz frekvenciát mértek goniométerrel (Cole *et al.*, 1988), de a felső és alsó agytörzs léziója esetén 8-12 Hz-es frekvenciát közöltek. Milanov 8-12 Hz-es frekvenciát mért EMG-vel (akárcsak fiziológiás tremorban) (Milanov, 2001). A „késői kezdetű cerebelláris szindróma” esetekben Louis és mtsai 1,5-4 Hz-es tremort mértek EMG-vel és akcelerométerrel (Louis *et al.*, 1996). A cerebelláris axiális poszturális tremor ritka eseteiben 3-10 Hz-es tremorfrekvenciát közöltek (Brown *et al.*, 1997).

A cerebelláris tremor amplitúdója általában alacsony (Cole *et al.*, 1988), ezért nehezen észrevehető szabad szemmel (Milanov, 2001).

1.7.4. *Összefüggés a cerebelláris léziók helye és a tremor jellegzetességei között*

Általánosan elfogadott tény, hogy a cerebelláris tremor legfőbb oka a dentato-rubro-thalamikus pálya (DRT) léziója (Elble, 2000). A fehérállomány fontosságát támasztja alá, hogy cerebelláris tremor cerebelláris lézió nélkül is kialakulhat, ha a DRT károsodik (Marek *et al.*, 2015). A DRT minden tremor szindrómában érintett, ami ideális DBS-célponttá teszi (Coenen *et al.*, 2014). Máig nem ismert azonban annak az oka, hogy egyes betegeknél kialakul, másoknál nem alakul ki tremor a cerebellum fokális lézióját követően. A modern képalkotó eljárások jobb rálátást adnak a lézió-funkciókárosodás kapcsolatára (Timmann *et al.*, 2009) – lesion-symptom mapping/lézió-tünet térkép. Elérhetővé váltak olyan atlaszok, amelyek a humán cerebellumot egy normalizált sztereotaxiás térben ábrázolják (Schmahmann *et al.*, 1999; Diedrichsen *et al.*, 2009, 2011). A DTI vizsgálatok részletesen ábrázolják a cerebelláris fehérállományi struktúrákat (van Baarsen *et al.*, 2016). A funkcionális képalkotó vizsgálatok megmutatták, hogy a cerebellumban több szomatotópiás térkép van ld. 10-11. oldal. A tremor kvantitatív paraméterei és a cerebellum részletes strukturális érintettsége közötti összefüggések még nem ismertek.

1.7.5. *A cerebelláris tremor gyógyulása*

Klinikai tapasztalat bizonyítja, hogy az akut cerebelláris léziókban megjelenő tremor mérséklődik vagy elmúlik, de ezzel kapcsolatos objektív utánkövetéses vizsgálatot még nem közöltek. Más cerebelláris tünetek gyógyulását vizsgálták már cerebelláris infarktus után pl. az ataxiát és a bradykinesist. Mindkét esetben azt találták, hogy a gyógyulás legnagyobb része az első két hétben lezajlott (Konczak *et al.*, 2010). Ezzel ellentétben a neurodegeneratív betegségekben a tremor és a többi cerebelláris tünet nem javul, hanem folyamatosan romlik (Sasaki *et al.*, 2017).

1.8. *Gyógyszerek által kiváltott tremorok*

Számos gyógyszer okozhat tremort. A gyógyszerek által kiváltott remegés általában fokozott fiziológiás tremorként jelenik meg (Morgan *et al.*, 2017), de bizonyos esetekben a tremort okozó gyógyszerek a dopamin anyagcserét befolyásolják, így Parkinson-szindrómát/Parkinson-tremort okoznak. A tremort okozó gyógyszer elhagyásával vagy az adag csökkentésével a tremor mérséklődik/megszűnik. A továbbiakban

gyógyszercsoportonként tekintjük át a gyógyszerek tremorkeltő hatására vonatkozó ismereteket.

1.8.1. Antiepileptikumok

Számos evidencia szól amellett, hogy az ET patomechanizmusa részben a GABA-erg rendszer érintettségét feltételezi (Helmich *et al.*, 2013) (ld. GABA-erg hipotézis 13-14. oldal). Ezért nem meglepő, hogy a GABA-erg transzmissziót fokozó gyógyszerek hatékonyak ET-ban. A propranolol mellett antiepileptikumokat is használnak az ET kezelésében, pl. topiramátot, gabapentint (Deuschl *et al.*, 2011), levetiracetamot (Bushara *et al.*, 2005). A valproát is serkenti a GABA-erg mechanizmusokat, mégis a többi antiepileptikumnál gyakrabban idéz elő tremort (Alonso-Juarez *et al.*, 2017), sőt Parkinson-szindrómát is okozhat (Sasso *et al.*, 1994; Brugger *et al.*, 2016; Morgan *et al.*, 2017). A főként Na-csatornákon ható antiepileptikumok is kiválthatnak tremort (carbamazepin, fenitoin, lamotrigin), jóllehet, az ezekkel kapcsolatos adatok ellentmondásosak. A fenitoin okozhat hyperkinetikus mozgászavarokat, a tremort beleértve (Duarte *et al.*, 1996), nem toxikus szérumszint esetén is (Liihdorf and Lund, 1977). A hosszú távon alkalmazott carbamazepinnek szintén gyakori mellékhatása a tremor (Koliqi *et al.*, 2015). Jóllehet, közöltek carbamazepin hatására gyógyuló cerebelláris tremort is (Sechi *et al.*, 1989).

1.8.1.1. A valproát által kiváltott tremor

A valproát-tremor két formában jelenhet meg: a perifériás komponenseket erősítő fokozott fiziológiás tremorként (Mehndiratta *et al.*, 2005; Rinnerthaler *et al.*, 2005) vagy Parkinson-szindrómaként (Silver and Factor, 2013; Athauda *et al.*, 2015). A valproáttal kezelt betegeknek csak 25%-a panaszkodik tremorról, de akcelerometriával 80%-ukban kóros tremor mérhető (Hyman *et al.*, 1979; Karas *et al.*, 1982; Kellett and Chadwick, 2004). A tremor kialakulása dózisfüggő. A dózis csökkentésével vagy a gyógyszer elhagyásával a tremor megszűnhet hetek alatt. A gyorsan felszívódó készítmények esetében gyakrabban kialakul tremor. Feltehetőleg a nagy gyógyszer szintváltozásokkal is összefügg a tremor kialakulása (Rinnerthaler *et al.*, 2005).

1.8.1.2. A lamotrigin által kiváltott tremor

A lamotrigin az egyik legszélesebb körben alkalmazott antiepileptikum. Hatékony mind fokális, mind generalizált epilepsziás rohamok megelőzésére. A lamotrigin

membránstabilizátor, ezért nemcsak antiepileptikumként használható, hanem alkalmas a migrén, Rett-szindróma kezelésére. Bipoláris depresszióban az egyik korszerű fázisprofilaktikum. Egy vizsgálatban az alkalmazott 17 antiepileptikus gyógyszer (AEDs) közül a legjobban tolerálható antiepileptikumnak bizonyult, akár mono-, akár polyterápiában (Alsouk, 2018). A lamotrigin a betegek 4-10%-ában okoz tremort (Morgan and Sethi, 2005), mely általában reverzibilis a gyógyszer elhagyását követően (Perucca and Meador, 2005; Yang *et al.*, 2010). Általában akciós tremort okoz, melynek kialakulását elősegíti a valproáttal való együttes alkalmazása (Reutens *et al.*, 1993), ugyanis a valproát gátolja a lamotrigin metabolizmusát (Peck, 1991). Más hyperkinetikus mozgászavarokat is összefüggésbe hoztak lamotriginnel, így choreát (Zesiewicz *et al.*, 2006), myoclonust (Zaccara *et al.*, 2004), és blepharospasmust (Verma *et al.*, 1999).

A lamotrigin hatásmechanizmusa összetett: főként a feszültségfüggő Na-csatornák révén gátolja a preszinaptikus glutamát-felszabadulást (Kuo and Lu, 1997; Köhling, 2002), de a szerotonerg (Vinod and Subhash, 2002; Goldsmith *et al.*, 2003), dopaminerg (Ahmad *et al.*, 2005) és GABA-erg (Cunningham and Jones, 2000) receptorokat is befolyásolja. Bár a lamotrigin-kezelt betegek tremorát összefüggésbe lehetne hozni a szimptomás epilepsziát okozó központi idegrendszeri léziókkal vagy epilepsziasebészeti beavatkozásokkal is (Lee *et al.*, 2014), de a lamotrigin nem epilepsziabetegekben is okozhat tremort, ahogy azt leírták pl. bipoláris betegségben (Calabrese *et al.*, 1999), Rett-szindrómában (Stenbom *et al.*, 1998). Ezek alapján valószínű, hogy a lamotrigin az epilepsziás aktivitástól függetlenül befolyásolja a tremorgenezist. Mindemellett, a lamotrigin-tremor patomechanizmusa ismeretlen (Yang *et al.*, 2010). Egy friss vizsgálatban a cerebellum térfogatsökkenését észlelték lamotriginre jól reagáló bipoláris betegekben, 12 hetes lamotrigin monoterápiát követően (Bauer *et al.*, 2018). Epilepsziabetegekben is lejegyezték cerebelláris tüneteket (ataxiát, nystagmust, vertigot) mint a lamotrigin mellékhatásait (Moreira *et al.*, 2007; Thome-Souza *et al.*, 2012). Ezek az eredmények felvetik annak lehetőségét, hogy a lamotrigin által indukált tremor a cerebelláris pályarendszereket érintő rendellenesség.

1.8.2. Antipszichotikumok, antidepresszánsok, hangulatstabilizátorok

1.8.2.1. Antipszichotikumok

Az antipszichotikumok D2-antagonista hatásuk révén Parkinson-szindrómát, ezen belül tremort indukálhatnak. Az atípusos szerek, köztük az aripiprazol, risperidon is

okozhatnak tremort, ha nagy adagban alkalmazzák (Morgan and Sethi, 2005). Egyedül a clozapine kivétel, mert elsősorban nem a dopamin-receptorok gátlásán keresztül fejt ki a hatását (Chang and Fox, 2016). A gyógyszerek által okozott Parkinsonizmus akkor jelenik meg, ha a D2-antagonista gyógyszer a dopamin-receptorok több mint 80%-át leköti (Farde *et al.*, 1988). Ha nem szűnik meg a tremor a gyógyszer abbahagyása után, akkor valószínű, hogy kezdődő Parkinson-kórt fedett fel a D2-antagonista gyógyszer (Morgan and Sethi, 2005).

1.8.2.2. *Triciklikus antidepresszánsok (TCA)*

A TCA-k által okozott tremorban EMG vizsgálatok bizonyították, hogy nagy valószínűséggel a tremor centrális eredetű, hiszen az inercia növelésével a tremorfrekvencia nem változott. Ez alapján azt valószínűsítik, hogy a TCA-k a fiziológias tremor centrális komponenseit erősítik fel (Raethjen *et al.*, 2001). A TCA-k által kiváltott tremor általában elmúlik a gyógyszer elhagyása nélkül, idővel (Raethjen *et al.*, 2001).

1.8.2.3. *Szelektív szerotonin-reuptake gátlók (SSRI)*

A SSRI tartós szedése során feltételezik, hogy az oliva inferior vagy a nucleus ruber szerotonerg receptorainak kórosan fokozott ingerlése révén a thalamikus és kortikális neuronok túlaktiválódnak, és ez okozza a tremort (Serrano-Duenas, 2002). Ezt az elméletet támasztja alá, hogy (1) a 5-HT-antagonista clozapin csökkenti az ET intenzitását (Ceravolo *et al.*, 1999); (2) a harmalin-állatmodellben a citalopram előkezelés növelte a tremor intenzitását és időtartamát, csökkentette az agytörzsben a 5-HT turnover-t (Arshaduddin *et al.*, 2004). A SSRI-k okozta tremor általában poszturális vagy intenciós, frekvenciája 6-12 Hz. A gyógyszer szedésének elkezdése után 1-2 hónappal kezdődik, és 1-15 hónappal az elhagyása után múlik el (Serrano-Duenas, 2002). A SSRI-okozta tremort fontos elkülöníteni a szerotonin szindrómától (ilyenkor a tremor az alsó végtagban kifejezettebb) vagy a szerotonin megvonási szindrómától (a zavartság, szorongás, hallucináció, verejtékezés dominál) (Lejoyeux and Ades, 1997).

1.8.2.4. *Lítium*

A lítium tremorogén hatásával kapcsolatban is csak feltevések vannak. Valószínű, hogy nemcsak a szerotonerg, hanem adrenerg hatások is közrejátszanak a lítium által okozott tremor kialakulásában. Összehasonlították a lítium különböző kombinációiban kialakuló tremorokat. Amikor a lítiumot TCA-val kombinálták, akkor a tremor súlyosabb volt és

hosszabb ideig tartott, mint a lítium+SSRI kombinációban (Zaninelli *et al.*, 2001). A lítium okozta tremor általában a gyógyszerbeállítás után rövid idővel jelentkezik, és idővel csökken az intenzitása (a gyógyszer elhagyása nélkül, akárcsak az amitryptillin esetében) (Factor, 2004). Frekvenciája 8-12 Hz vagy 5-10 Hz-es (Factor, 2004). A tremornak többféle megjelenési formája ismert: jelentkezhet fokozott fiziológiás tremorként, cerebelláris tremorként (a toxikus lítium -szint cerebelláris toxicitáshoz vezet, mely irreverzibilis károsodást okoz) (Factor, 2004) és Parkinson-szindrómaként (Holroyd and Smith, 1995). Ez utóbbi dóziscsökkentésre jól reagál (Factor, 2004). Hosszan tartó alkalmazása esetén, toxikus szérumszint nélkül is fokozza a vaslerakódást a substantia nigrában, s ezáltal Parkinson-szindrómát okozhat (Lei *et al.*, 2017). A lítium okozta tremor kialakulásában rizikófaktornak minősül, ha a beteg más tremort okozó gyógyszert is szed (Zaninelli *et al.*, 2001; Factor, 2004). A lítium mellékhatásaként jelentkező tremort, az ET-hoz hasonlóan, propranolollal lehet hatékonyan csillapítani (Zubenko *et al.*, 1984; Factor, 2004).

1.8.3. Egyéb szerek (Kalcium-csatorna blokkolók, Beta-adrenerg agonisták, methylxantinok)

1.8.3.1. Kalcium-csatorna blokkolók

Egyes kalcium csatorna blokkolók (flunarizine, cinnarizine) preszinaptikusan gátolják a dopamin felszabadulást. Ezáltal – a gyógyszer-indukálta Parkinsonizmushoz hasonlóan – gyakran okoznak poszturális tremort (Jiménez-Jiménez *et al.*, 1997). A Parkinsonizmus elmúlik a gyógyszer abbahagyásával, de a tremor fennmaradhat, akárcsak az antipszichotikumok esetében. Ezt Stacy és Jankovic tardív tremornak nevezte (Stacy and Jankovic, 1992).

1.8.3.2. Beta-adrenerg agonisták

Hosszú ideig azt feltételezték, hogy a beta-adrenerg agonisták perifériás mechanizmusok révén fokozzák a tremorintenzitást, az izomorsók beta-receptorait serkentve (Abila *et al.*, 1985; Deuschl *et al.*, 2001; Hess and Pullman, 2012). Ma már evidencia van arra, hogy mind a beta-adrenerg agonisták, mind az antagonisták részben centrális mechanizmusok révén befolyásolják a kortiko-muszkuláris koherenciát és a tremorintenzitást (Baker and Baker, 2012).

1.8.3.3. *Methylxantinok (teophyllin, aminophyllin)*

A methylxantinok valószínűleg fokozott fiziológiás tremort okoznak (Morgan *et al.*, 2017). Az bizonyos, hogy mind ET-ban (Buss *et al.*, 1997), mind hyperthyreosisban (Buss *et al.*, 1989), mind egészséges egyéneknél (Buss *et al.*, 1989) növelik a tremorintenzitást a fiziológiás tremor frekvenciatartományában, ami 8-12 Hz. Ismert, hogy a methylxantinok mobilizálják az intracelluláris kalciumot, antagonizálják az adenosin receptorokat, enyhén emelik a katekolaminok szintjét a központi idegrendszerben. Ez utóbbiról azt gondolják, hogy nem elég jelentős mértékű a tremor kialakulásához (Morgan *et al.*, 2017).

2. Célkitűzések

A fenti áttekintésből látható, hogy a cerebellumnak a tremorgenezisben betöltött szerepe számos vizsgálat révén bizonyított: az ET-ban patológiai elváltozásokat találtak a cerebellumban; a cerebelláris tremor fokális léziókat követően jön létre; egyes gyógyszerek cerebelláris toxicitás révén okozhatnak tremort. Az ET jól ismert klinikai entitás, ellentétben a fokális léziók által okozott cerebelláris tremorral, vagy a gyógyszerek által indukált tremorral. Felmerül a kérdés, hogy a fenti tremor szindrómák patomechanizmusa egymástól független vagy közös útvonal révén jönnek létre. Elképzelhető, hogy egyes gyógyszerek nem csak toxicitás révén modulálják a cerebellum működését. Nem tisztázott, hogy a cerebellum károsodása – mely a fenti tremorok mindegyikében jelen van/jelen lehet – milyen klinikai megjelenést, neurofiziológiai jellemzőket von maga után a különböző tremorokban.

PhD-értékezésemben a fenti kérdésekre vonatkozóan végzett klinikai vizsgálataimat kívánom bemutatni.

PhD-értékezésem célkitűzéseit két pontban foglalom össze:

1. Meghatározni a fokális cerebelláris léziókban megjelenő kóros tremor előfordulási gyakoriságát, a tremor neurofiziológiai jellemzőit és ezeknek időbeli változását, valamint a kóros tremor megjelenése és a lézió lokalizációja közötti összefüggést.
2. Meghatározni az egyik leggyakrabban használt antiepileptikum, a lamotrigin által okozott tremor neurofiziológiai jellemzőit és a társuló ritmustartási képességet a gyógyszert monoterápiában szedő betegekben. Az adatok segítenek meghatározni a lamotrigin által kiváltott tremor patomechanizmusát, és ezáltal a tremorgenerátor hálózat elemeinek megismerése lehetővé válik.

3. Módszerek

3.1. A tremor vizsgálata fokális cerebelláris léziókban

3.1.1. A vizsgált betegek

Összesen 90 beteget és 30, nemben-korban illesztett jobbkezes egészséges kontroll személyt vizsgáltunk. A betegeket az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet 2014-2017 között kezelt betegei közül választottuk. A betegeket fokális központi idegrendszeri lézió miatt kezeltük, amely a cerebellumot és kapcsolatrendszerét érintette.

A vizsgálatba 68 beteget vontunk be. Kizártuk a beteget a vizsgálatból, ha: ismert volt bármilyen tremort okozó, cerebellumot érintő neurodegeneratív vagy anyagcsere-betegsége (pl. esszenciális tremor, Parkinson-kór, Parkinson-szindróma, hepatikus encephalopathia stb.); potenciálisan tremort vagy Parkinson-szindrómát okozó gyógyszert szedett vagy drogot használt (pl. alkohol, valproát, carbamazepin, lamotrigin, lithium, SSRI-k, haloperidol, benzodiazepinek, barbiturátok stb.); tremorának a középfrekvenciája súlyterhelésben 1 Hz-nél nagyobb mértékű csökkenést mutatott (Gironell *et al.*, 2004); felső motoneuron lézióra utaló neurológiai kórjele volt; súlyos vibrációérzés-zavart detektáltunk a felső végtagokban 64 Hz-es Rydel-Seiffer hangvillával mérve (arbitráris skálán 0=hiányzó vibrációérzés, – 8=megtartott vibrációérzés); a beteg a vizsgálatok során nem működött együtt; a képalkotó vizsgálat többszörös idegrendszeri károsodást igazolt (metasztázisok, vascularis léziók). A sclerosis multiplex (SM) miatt kezelt betegeket kizártuk, egyetlen beteget kivéve, akinek egyetlen agytörzsi és egy azonos oldali parietális léziója volt.

A következő klinikai adatokat gyűjtöttük össze: a beteg életkora a tünetkezdetkor, neme, kezessége, a lézió oka (az akut és a krónikus infarktust a lézió radiológiai jellegzetességei alapján különítettük el), akut betegségek (vaszkuláris lézió) esetén a tünetkezdet és a tremorvizsgálat közt eltelt idő az, a tremorvizsgálatkor észlelhető klinikai tünetek. A 11 tumoros beteget három csoportba osztottuk a szövettani típusok alapján (1. táblázat).

A betegek a következő gyógyszereket szedték: vérnyomáscsökkentők (angiotenzinkonvertáló enzim gátlók (ACEI), kalcium-csatorna blokkolók), kardioszelektív beta-blokkolók, ozmoterápia (amikor szükséges volt): mannitol, metil-

prednizolon, alacsony molekulásúlyú heparin profilaktikus vagy terápiás dózisban, trombocitaaggregáció-gátlók, protonpumpa-inhibitorok, sztatinok, inzulin, antibiotikumok, fájdalomcsillapítók. Egyetlen betegnél sem alkalmaztunk

1. táblázat: A fokális cerebelláris lézióval rendelkező betegek klinikai adatai

| | | | A betegek száma | A betegek százalékos aránya (%) |
|---|--|-------------------------|-------------------|---------------------------------------|
| Nem | férfiak | | 34 | 50,00 |
| | nők | | 34 | 50,00 |
| Életkori csoportok | fenőttek (életkor 57,09 ± 15,06 év) | | 62 | 91,18 |
| | gyerekek (életkor 7,5 ± 2,42 év) | | 6 | 8,82 |
| Kezesség | jobbkezesek | | 62 | 91,18 |
| | balkezesek | | 3 | 4,41 |
| | ambidexterek | | 3 | 4,41 |
| A lézió oka | akut agyi infarktus | | 28 | 41,17 |
| | krónikus agyi infarktus | | 6 | 8,82 |
| | tumor | össz | 29 | 42,64 |
| | | metasztázisok | 11 | 16,17 |
| | | primer KIR- tumorok | 9 | 13,23 |
| | | meningeomak | 9 | 13,23 |
| | egyéb | össz | 5 | 7,37 |
| | | sclerosis multiplex | 1 | 1,47 |
| | | tályog | 2 | 2,94 |
| | | cavernoma | 2 | 2,94 |
| Cerebelláris tünetek | cerebelláris motoros tünetek | össz | 48 | 70,58 |
| | | hipotónia | 11 | 16,17 |
| | | ataxia | 30 | 44,11 |
| | | felső végtagi tremor | 13 | 19,11 |
| | vesztibulo-cerebelláris tünetek | | 25 | 36,76 |
| Agytörzsi tünetek | | | 14 | 20,58 |
| 1 pont a Fahn-Tolosa-Marin skálán | | | 13 | 19,11 |
| A tünetkezdet és a tremormérés közt eltelt idő | | | Napok száma | |
| akut agyi infarktusban szenvedő betegek (N=28) | | | 6,57 ± 4,10 nap | |
| tumoros betegek | | | 52,31 ± 72,50 nap | |
| egyéb | | | 33,33 ± 23,10 nap | |

antipszichotikumot, antiepileptikumot, antidepresszánt vagy propranololt. Az adatokat az 1. táblázatban mutatjuk be. A vizsgálatot az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet Etikai Bizottsága engedélyezte. A betegek írásbeli beleegyezésüket adták a vizsgálatba, a Helsinki Deklaráció szerint.

A kontrollok egészséges személyek voltak, a kórtörténetükben neurológiai betegség nem volt feltárható és a kvantitatív tremorregisztrátumuk fizioiógias tremornak felelt meg.

3.1.2. Vizsgálati protokoll

3.1.2.1. Klinikai vizsgálat

Minden beteget részletesen megvizsgáltunk a teljes neurológiai betegvizsgálat követelményei szerint. A törzsataxiát és a cerebelláris nystagmust vesztibulo-cerebelláris tünetnek tekintettük. A járási ataxiát, mely mind a neo-, mind az archicerebellum funkcióját tükrözi, sok esetben nem tudtuk felmérni a betegek rossz klinikai állapota miatt, ezért ezt a tünetet nem vettük figyelembe. A hipotóniát, végtagataxiát, poszturális és intenciós tremort motoros cerebelláris tünetnek tartottuk. A hipotóniát kétféleképpen vizsgáltuk: a végtagok passzív mozgása, illetve a Holmes-féle rebound teszt segítségével. A végtagataxiát az ujj-orrhegy próbával vizsgáltuk. A felső végtagi tremor súlyosságát a Fahn-Tolosa-Marin klinimetriai skála A részével becsültük meg, ugyanis ez a Movement Disorder Society által elfogadott és javasolt skála mind a poszturális, mind az intenciós tremor klinikai jellemzésére (Elble *et al.*, 2013).

3.1.2.2. Tremormérés

A tremort egy számítógépes rendszer segítségével regisztráltuk (CATSYS 2000, Danish Product Development Ltd., Snekkersten, Dánia). A rendszer lehetőséget nyújt a tremor, a repetitív mozgások és a reakcióidő objektív mérésére (3. ábra).

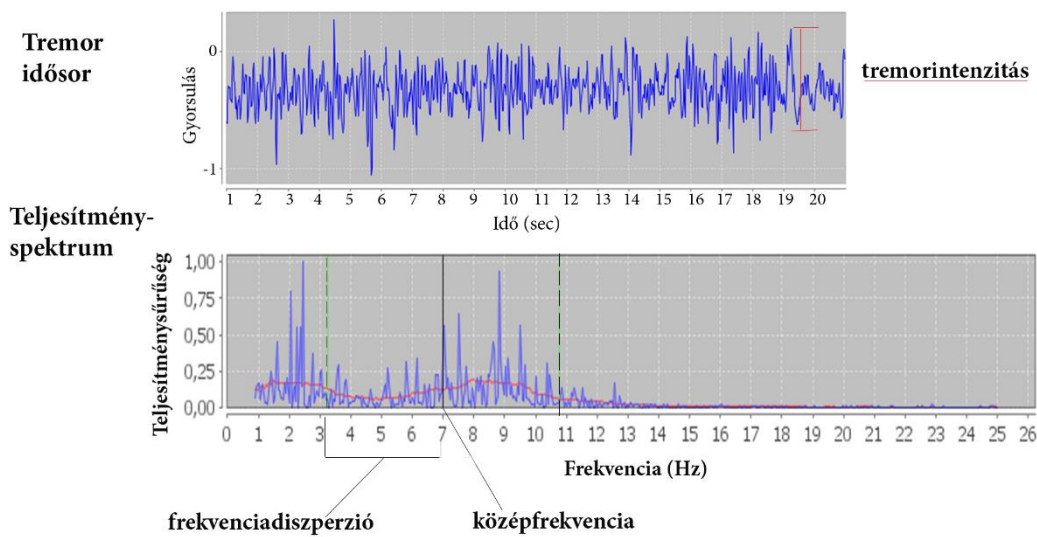


3. ábra. A CATSYS-rendszer munkacsoportunk által használt lehetőségei. a. Nyugalmi tremor mérése; b. Poszturális tremor mérése nyitott szemmel; c. Poszturális tremor mérése csukott szemmel; d. Poszturális tremor mérése súlyterheléssel; e., f. Kinetikus tremor mérése a mérés különböző fázisaiban; g. Intenciós tremor mérése; h., i. A repetitív mozgások mérése ujjdobolásban; j., k. A repetitív mozgások mérése pronáció-szupinációban; l., m. A reakcióidő meghatározásának módja.

Hat különböző pozícióban végeztünk tremormérést 20-20 másodpercen át: (1) nyugalomban (NyT): az alkar és a kéz teljesen alátámasztott állapotban pihent az asztalon

(1a. ábra); (2) poszturális helyzetben nyitott szemmel (PTny): a beteg a felső végtagokat vízszintesen, pronálva, kinyújtva tartotta a gravitáció ellenében, nyitott szemmel (1b. ábra); (3) poszturális tremor csukott szemmel (PTcs): a beteg a felső végtagokat vízszintesen, pronálva, kinyújtva tartotta a gravitáció ellenében, csukott szemmel (1c. ábra); (4) poszturális helyzet súlyterhelésben (PTs): a beteg a felső végtagokat vízszintesen, pronálva, kinyújtva tartotta a gravitáció ellenében, csukott szemmel és mindkét felső végtagra, a metacarpo-phalangeális ízületek szintjén, egy-egy 200 g-os súlyt akasztottunk (1d. ábra); (5) kinetikus tremor (KT): a betegnek a mutatóujjával követnie kellett egy mozgó nyíl hegyét, mely egyenes vonalú egyenletes mozgást végzett egy 14,10 inches képernyőn 0,015 m/s-os sebességgel (1e., 1f. ábra); (6) intenciós tremor (IT): a beteg a mutatóujjával a nyíl hegyére mutatott, mely mozdulatlan volt a képernyőn a mérés teljes időtartama alatt (1g. ábra). A klinikailag rossz állapotú betegeket nem állt módunkban súlyterhelésben és IT és/vagy KT helyzetben vizsgálni. A nyugalmi és a háromféle poszturális tremor regisztrálásakor a méréseket a két kézen szimultán végeztük. Az intenciós és kinetikus tremort egymást követően regisztráltuk a két kézen.

A tremort kéttengelyű akcelerométerrel regisztráltuk (súlya: 10,50 g, szenzitivitása $> 0,30 \text{ m/s}^2$), amit a kéz hátán rögzítettünk, a II-III-as metacarpus között, a metacarpo-phalangeális ízületől 2 cm-rel proximálisan (Farkas *et al.*, 2010). Az akcelerometriás analóg jeleket 128 Hz-en digitalizáltuk. A 0,9 és 25 Hz közé eső jeleket elemeztük. A tremorparamétereket egy gyors Fourier-transzformáció révén nyert teljesítményspektrum alapján automatikusan számította ki a fent említett CATSYS-hez tartozó szoftver. A következő hagyományosan vizsgált paramétereket vizsgáltuk: (1) *Tremorintenzitás* ($TI, \text{m/s}^2$): ez a tremoramplitúdóval függ össze, a gyorsulások négyzetes átlaga. (2) *Középfrekvencia* (KF, Hz): az a frekvenciaérték, amely a teljesítményspektrumot két egyenlő részre osztja. (3) *Frekvenciadiszperzió* (FD, Hz): a középfrekvencia köré centrált frekvenciasáv szélességének a fele, amely az összteljesítmény 68%-át tartalmazza. A paramétereket a 4. ábrán szemléltetjük.



4. ábra. Egy egészséges kontroll személynél regisztrált fiziológias tremor görbe. A felső ábra az analóg adatokból nyert tremor idősor. A piros függőleges vonallal jelzett tremorintenzitás a kitérések négyzetes átlaga. Az alsó ábra az idősből származtatott teljesítményspektrum. A folytonos fekete vonal szemlélteti a középfrekvenciát, amely a spektrumot két egyenlő részre osztja. A szaggatott vonal és a középfrekvenciát jelző folytonos vonal közti távolság adja meg a frekvenciadiszperziót.

Számos munkacsoport a középfrekvencia helyett a csúcsfrekvenciát határozza meg a tremor neurofiziológiai jellemzésekor. A csúcsfrekvencia (CsF, Hz) az a frekvencia, amelynél a legmagasabb a teljesítmény a spektrumban. A CATSYS a középfrekvencia meghatározását választotta, mert egy számítógépes rendszernek pontosan definiált algoritmus szerint kell a frekvenciaparamétereket kiszámítani minden alany esetében (Edwards and Beuter, 1999). Jóllehet, amikor a spektrumban nem különíthető el egyértelműen a csúcsfrekvencia, vagy a spektrum bi-vagy trimodális, akkor előfordulhat, hogy a kiszámított középfrekvenciához jelentős teljesítmény nem társul (Farkas *et al.*, 2006). Az akcelerometriás regisztrátumokban a gravitáció okozta gyorsulás artefaktumként megjelenik. Ezért a tremorral foglalkozó munkacsoportok többsége 2 Hz-es felülszűrőt alkalmaz, hogy a gravitáció okozta artefaktumokat kiszűrje (Grimaldi and Manto, 2010; Vial *et al.*, 2019). Ezáltal a fiziológiásan és patológiásan jelen levő 2 Hz alatti frekvenciákat nem tudják regisztrálni. Tekintettel arra, hogy mi nem szűrtük ki az

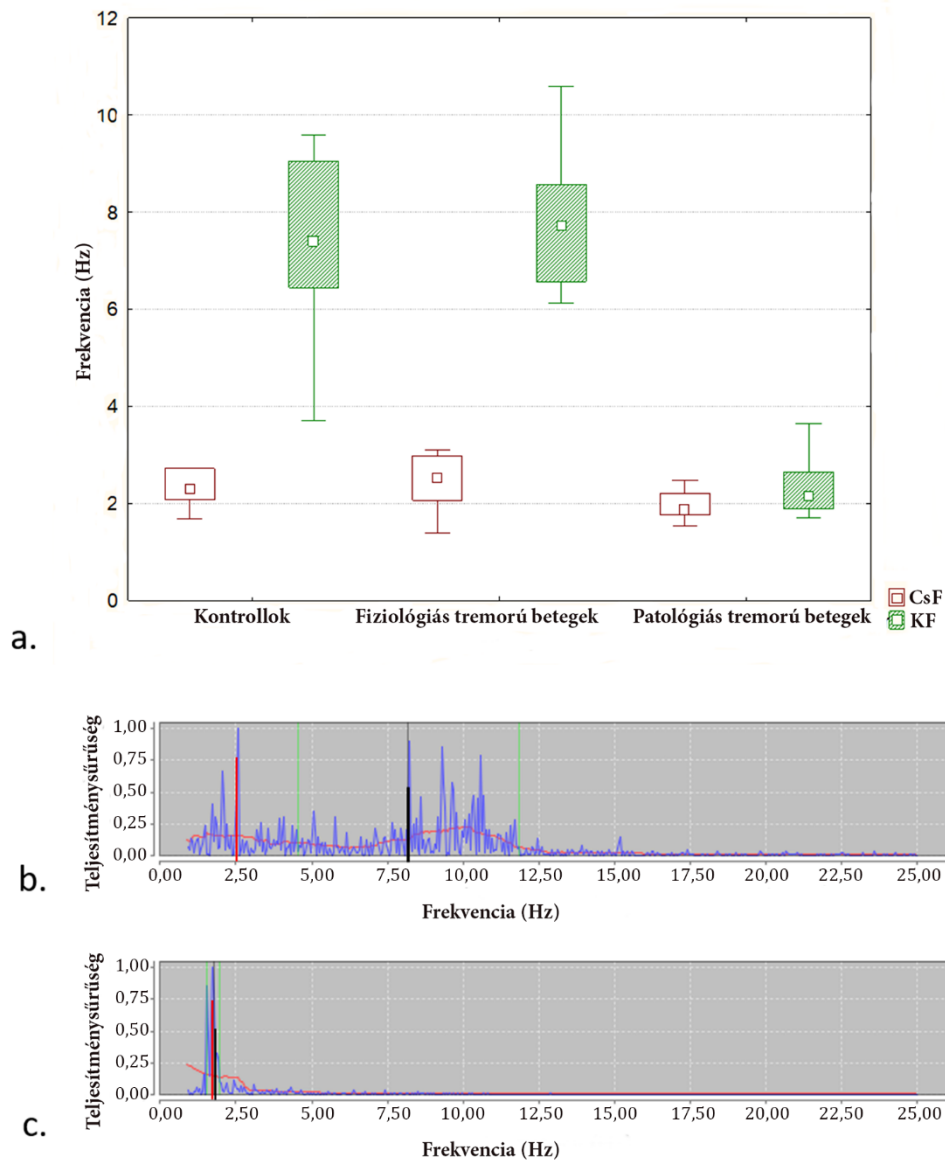
alacsony frekvenciájú komponenseket, a fiziológias tremorral rendelkező betegek és kontrollok teljesítményspektruma poszturális és intenciós helyzetben bimodális volt: az egyik csúcs az alacsony frekvenciájú tartományban helyezkedett el, a fiziológias välloszcilláció saját frekvenciájának megfelelően ld. 7. oldal (Elble, 1996); a másik csúcs magasabb frekvenciatartományban volt, és ez utóbbi jellemezte a tremor frekvenciáját. A kóros tremorral rendelkező betegek teljesítményspektruma unimodális volt. A középfrekvencia és csúcsfrekvencia közti összefüggést az 5. ábrán mutatjuk be.

A klasszikus kvantitatív jellemzők meghatározása mellett megvizsgáltunk egy korábban még nem használt paramétert is annak érdekében, hogy meghatározzuk a tremor alacsony frekvenciájú komponenseinek az összeteljesítményre, így a középfrekvenciára is gyakorolt hatását. Ez a jellemző a *(4) 0,90-3,00 Hz-es frekvenciatartomány relatív teljesítménye*, ami százalékosan fejezi ki a 0,90 és 3,00 Hz közötti frekvenciatartomány arányát a tremor összteljesítményben. A 0,90-3,00 Hz-es tartomány relatív teljesítményének növekedését feltételezhetjük a kóros alacsony frekvenciájú tremorok esetén.

Az akut agyi infarktusból szenvedő betegek esetén a tremormérést a lehető legkorábban, de legkésőbb a tünetkezdettől számított 10. napon elvégeztük. Ezt követően ismételt méréseket végeztünk a gyógyulás folyamán.

A kontroll személyek esetén ugyanazt a tremormérési protokollt használtuk, mint a betegeknél. Tekintettel arra, hogy a két kéz adatai között nem volt szignifikáns különbség, a két kéz adatait átlagoltuk. A gyerekek adatainak értékeléséhez a Despres által létrehozott normál adatbázist használtuk, melyben azonban csak a domináns oldal poszturális tremor referenciaértékei találhatók meg (Despres *et al.*, 2005).

Felnőttekben a mért értéket akkor tekintettük kórosnak, ha a kontrollcsoport értékeihez képest outlier lenne. Az outlierok meghatározásához a következő képletet használtuk: alsó outlierok $< q_{25} - (q_{75} - q_{25}) \times 1,5$, felső outlierok $> q_{75} + (q_{75} - q_{25}) \times 1,5$, ahol q_{75} a kontrollcsoport felső quartilise, a q_{25} az alsó quartilise, a $q_{75} - q_{25}$ a kontrollcsoport interquartilis tartománya. Gyerekeknél a mért értéket akkor tekintettük kórosnak, ha kisebb vagy nagyobb volt, mint a kontroll csoport értékeiből számított átlag $\pm 2SD$ (ti. a q_{25} és q_{75} az fent ismertetett adatbázisban).



5. ábra. A középfrekvencia és csúcsfrekvencia kapcsolata a kóros tremorral rendelkező, kóros tremor nélküli betegekben és kontrollokban. a. A középfrekvencia és csúcsfrekvencia között jelentős eltérés van mind a kontrollokban, mind a fiziológias tremorral rendelkező betegekben. A kóros tremorral rendelkező betegekben azonban a közép-és csúcsfrekvencia azonos tartományban van. Az ábra az intenciós tremor adatokból készült, de a poszturális tremor adatok ugyanezt az összefüggést mutatnák. b. Az egymástól eltérő közép-és csúcsfrekvencia a fiziológias, bimodális görbén. c. Az egymást átfedő közép-és csúcsfrekvencia a kóros, unimodális görbén. A b. és c. ábrákon a pirossal jelöltük a csúcsfrekvenciát és feketével a középfrekvenciát. A b. és c. ábra egy reprezentatív beteg regisztrátuma intenciós helyzetben.

nem volt elérhető). Mind a felnőttek, mind a gyerekekre vonatkozó normál értékeket a 2. táblázatban közöljük.

A kóros tremor meghatározásához a középfrekvencia értékét vettük alapul. Patológiás tremort állapítottunk meg, ha a középfrekvencia poszturális helyzetben $< 5,20$ Hz, illetve intenciós helyzetben $< 4,81$ Hz. Kórosan alacsonynak tartottuk a frekvenciadiszperziót, ha értéke poszturális helyzetben $< 3,00$ Hz, míg intenciós helyzetben $< 2,33$ Hz volt. Amennyiben a tremorintenzitás mindkét oldalon emelkedett volt és a középfrekvencia, valamint a frekvenciadiszperzió a normális tartományban volt, akkor azt nem tekintettük kórosnak, hanem fokozott fiziológiás tremorként értékeltük. Ezzel szemben, ha a tremorintenzitás csak a lézióval megegyező oldalon volt emelkedett, akkor a tremort kórosnak tekintettük.

3.1.2.3. Képalkotás

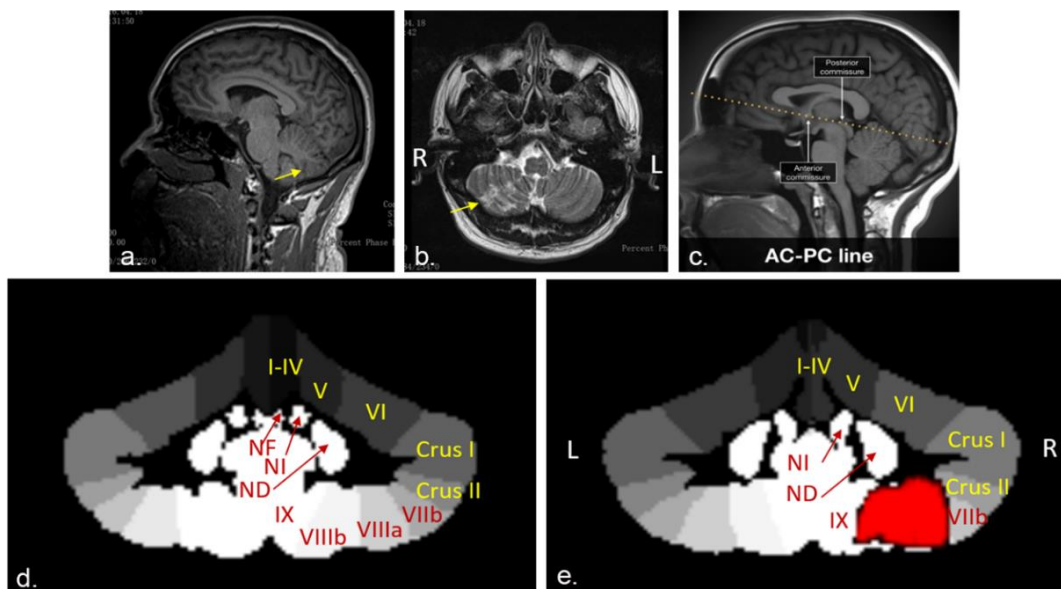
MRI vizsgálat

A vizsgálatokat Siemens Magnetom Verio 3T (*Siemens, Erlangen, Németország*) MR készüléken végeztük. A vizsgálati protokoll részeként egy T1-súlyozott 3D-s MPRAGE-szekvenciát (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) alkalmaztunk az anatómiai viszonyok meghatározására. A szekvenciát az alábbi paraméterekkel használtuk: repetíciós idő (TR) = 2300 ms; echo idő (TE) = 3,94 ms; inverziós idő (TI) = 1100 ms; kibillentési szög: 12° ; térbeli felbontás: $1 \times 1 \times 1$ mm. A vizsgálatok során a standard 12-csatornás fejtekercset alkalmaztuk. A méréseket az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben végeztük.

Képfeldolgozás

A 3D T1 felvételek feldolgozását MATLAB (*The Mathworks*) alapú SPM12 (*Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College, UK*) programcsomaggal és a munkacsoportunk által megírt saját Matlab-kódokkal végeztük. A felvételeket pre-processing folyamatnak vetettük alá, a comissura anterior és comissura posterior (AC-PC) síkjába rendeztük. A patológiás elváltozások bejelölését manuálisan végeztük az MRICron (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>) programmal, a kijelölt léziókat pedig region of interest-ként (ROI) külön fájlba mentettük. A léziók bejelölését a T1-súlyozott felvételeken végeztük, a T2-súlyozott képek figyelembevételével. A lézió határát a T1-képeken látható jelintenzitás-változás határánál húztuk meg függetlenül attól, hogy a

tulajdonképpen elváltozás körül volt-e oedema vagy sem. Az oedemát nem állt szándékunkban ignorálni, hiszen a klinikum szempontjából szignifikáns térszűkítő hatástól nem akartunk eltekinteni. Ez akut infarktusokra, metasztázisokra, meningeomákra egyaránt értendő. Amennyiben az elváltozás féloldali volt, de az oedema által keltett jelintenzitás-változás az ellenkező oldalra is áttért, akkor a léziót kétoldaliként tartottuk számon. Az individuális cerebellumok normalizálásához, szegmentálásához az SPM12 programot, a léziók anatómiai viszonyának pontos megítéléshez a SUI 3.2 (spatially unbiased atlas template of the cerebellum and brainstem) programcsomagot használtuk (6. ábra). A SUI egy MNI (Montreal Neurological Institute) térre kifejlesztett atlasz, mely alkalmas az egyes cerebelláris lobulusok és mély magvak elkülönítésére. A normalizált képeket rávetítve, pontosan meg lehet határozni, hogy ROI-ként bejelölt lézió mely lobulusokat és mély magvakat érinti.



6. ábra. A lézió bejelölése a SUI atlasz segítségével. 4a. MGyO beteg léziója a T1-súlyozott képeken. 4b. MGyO beteg léziója a T2-súlyozott képeken. 4c. A commissura anterior és commissura posterior síkja, amelynek megfelelően a képek normalizálását végeztük. 4d. A SUI atlasz által ábrázolt cerebelláris lobulusok és mély magvak. NF – nucleus fastigii, NI – nucleus interpositus, ND – nucleus dentatus. 4e. MGyO beteg léziója rávetítve az atlaszra. Így látható, hogy a lézió a jobb oldali VIII-as lobulust érinti.

Ez a programcsomag az agytörzset részleteiben nem ábrázolja. A nyúltvelő-híd-középgagy elkülöníthető, de az egyes magok-magcsoportok nem. Ezért az agytörzsi léziók

lokalizálása a standard MR felvételek (T2, FLAIR- és diffúzió súlyozott) alapján történt. A léziók méretét – a már fent említett manuális kijelölés után – egyéni Matlab-kódok felhasználásával határoztuk meg. A pre-processinget, a Matlab-kódok megírását, a léziók méretének meghatározását Kiss Máté MR-fizikus kollégám végezte.

3.1.3. Statisztika

A statisztikai elemzéseket a Statistica nevű szoftverrel végeztük (*Statsoft Inc., 8. verzió, Tulsa, OK, USA*). Az adatok eloszlását Shapiro-Wilk teszttel ellenőriztük az alacsony elemszám miatt. Paraméteres és nem-paraméteres tesztek alkalmaztunk az eloszlás típusa szerint. A különböző pozíciókban mért tremorparaméterek összehasonlítására t-tesztet vagy Wilcoxon-tesztet alkalmaztunk. Az alacsony frekvenciájú tremoros, a fiziológiás tremoros betegek és a kontrollok tremorparamétereinek összehasonlítására ANOVA vagy Kruskal-Wallis tesztet használtunk; post-hoc tesztek közül a Scheffé- vagy a Dunn-tesztet használtuk. A tremorparaméterek és a lézió mérete közötti korreláció vizsgálatára Pearson- vagy Spearman-korrelációt alkalmaztunk. T-teszt vagy Mann-Whitney teszt segítségével hasonlítottuk össze azon betegek tremorparamétereit, akiknek cerebelláris és agytörzsi vagy csak a cerebellumot érintő léziójuk volt, illetve azokat, akiknél bizonyos cerebelláris lobulusok érintettek voltak. A szignifikancia határa 0,05 volt.

2. táblázat: A fokális cerebelláris lézióval rendelkező betegeknél használt normál értékek, azaz a kontroll csoport adatai

| | Mérési helyzet | Tremor-paraméter | Átlag | Szórás | Normál tartomány |
|------------------|---|-----------------------|-------|--------|------------------|
| Felnőttek | nyugalmi tremor | TI (m/s^2) | 0,06 | 0,01 | < 0,11 |
| | | KF (Hz) | 13,99 | 1,50 | 10,88-25,61 |
| | | FD (Hz) | 6,91 | 0,86 | >3,82 |
| | | 0,90-3,00 Hz % | 6,67 | 1,87 | < 7,78 |
| | poszturális tremor nyitott szemmel | TI (m/s^2) | 0,19 | 0,05 | < 0,29 |
| | | KF (Hz) | 7,87 | 1,05 | 4,71-13,11 |
| | | FD (Hz) | 4,69 | 0,76 | > 3,04 |
| | | 0,90-3,00 Hz % | 19,65 | 5,11 | < 27,20 |
| | poszturális tremor csukott szemmel | TI (m/s^2) | 0,19 | 0,04 | < 0,30 |
| | | KF (Hz) | 7,87 | 0,98 | 5,20-13,75 |
| | | FD (Hz) | 4,66 | 0,64 | > 3,00 |
| | | 0,90-3,00 Hz % | 20,85 | 5,81 | < 30,51 |
| | poszturális tremor súlyterheléssel | TI (m/s^2) | 0,18 | 0,04 | < 0,29 |
| | | KF (Hz) | 6,54 | 1,14 | 3,25-10,75 |
| | | FD (Hz) | 4,03 | 0,93 | > 1,96 |
| | | 0,90-3,00 Hz % | 25,60 | 7,76 | < 31,34 |
| | kinetikus tremor | TI (m/s^2) | 0,22 | 0,06 | < 0,33 |
| | | KF (Hz) | 8,04 | 1,13 | 4,78-13,78 |
| | | FD (Hz) | 4,75 | 0,93 | > 2,23 |
| | | 0,90-3,00 Hz % | 17,66 | 4,40 | < 21,58 |
| | intenciós tremor | TI (m/s^2) | 0,24 | 0,05 | < 0,33 |
| | | KF (Hz) | 8,09 | 1,06 | 4,81-13,77 |
| | | FD (Hz) | 4,71 | 0,91 | > 2,33 |
| | | 0,90-3,00 Hz % | 16,90 | 4,79 | < 23,25 |
| Gyerekek | poszturális tremor csukott szemmel | TI (m/s^2) | 0,24 | 0,08 | < 0,40 |
| | | KF (Hz) | 5,79 | 1,02 | 3,75-7,83 |
| | | FD (Hz) | 2,98 | 0,58 | > 1,82 |

TI – tremorintenzitás, KF – középfrekvencia, FD – frekvenciadiszperzió, 0,90-3,00 Hz % - a 0,90-3,00 Hz frekvenciatartomány relatív teljesítménye %-ban kifejezve.

3.2. A lamotrigin által okozott tremor vizsgálata

3.2.1. A vizsgált betegek

30 lamotrigin monoterápiával kezelt epilepsziabeteget és 30 egészséges, nemben-korban illesztett kontroll személyt vizsgáltunk. A kontroll személyek kórelőzményében nem volt semmilyen neurológiai betegség, és nem szedtek semmilyen gyógyszert rendszeresen. Az epilepsziabetegeket véletlenszerűen válogattuk be 2018 márciusa és októbere között az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet Epilepszia Ambulanciáján megjelent betegek közül. A következő kizárási kritériumokat alkalmaztuk: kevesebb mint 5 éve elkezdett lamotrigin kezelés, ha a beteg korábban más antiepileptikumot szedett, amely ismert módon tremort okoz (pl. fenitoin, valproát); bármilyen más gyógyszer, amely befolyásolhatja a tremorregisztrálás eredményét (beta-blokkolók, benzodiazepinek, lítium stb.); felső motoneuron lézióra utaló tünetek; Parkinson-kórra utaló tünetek; tremor az anamnézisben; agyműtét az anamnézisben; a kéz ízületeit, csontos elemeit érintő betegségek (pl. rheumatoid arthritis, trauma, kézműtétek); emelkedett lamotrigin szérumszint a vizsgálatot megelőző egy évben (normál tartomány: 12-55 $\mu\text{mol/L}$); az agy MR-rel igazolt strukturális eltérései, amelyek érinthetik a primer motoros kérget, a thalamus magjait, a basalis ganglionokat, a cerebellumot vagy a mesencephalont; Mini Mental State Examination (MMSE) pontszám < 24; csökkent thyreoidea-stimuláló hormon (TSH)-szint; vérképtérések; szérum ammónia és B12-vitaminszint eltérései. A vizsgálatot a Helsinki Deklarációnak megfelelően végeztük, az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet Etikai Bizottsága engedélyével. Minden betegtől írásbeli beleegyezést kaptunk a vizsgálat elvégzéséhez.

3.2.2. Vizsgálati protokoll

A tremor klinimetriai mérésére a FTM skála A részét használtuk a 28. oldalon leírtak szerint.

A tremort, a repetitív mozgásokat és a reakcióidőt egy számítógépes rendszer segítségével regisztráltuk (CATSYS 2000, Danish Product Development Ltd., Snekkersten, Dánia). A méréseket egy csendes vizsgálati helységben végeztük, kényelmes, ülő helyzetben, délelőtt, a reguláris lamotrigin-dózis bevétele után 2-4 órával. A betegeket megkértük, hogy a vizsgálatot megelőző 24 órában ne fogyasszanak kávé és alkoholt, mert ezek

ismert módon befolyásolhatják a tremorintenzitást, a finom motoros teljesítményt és az éberséget.

A tremort négy különböző pozícióban mértük 20-20 másodpercig: (1) nyugalmi tremor (NyT), (2) poszturális tremor nyitott szemmel (PTny), (3) poszturális tremor csukott szemmel (PTcs), (4) intenciós tremor (IT). A fenti pozíciókban a 30-31. oldalakon leírtak szerint végeztük a méréseket. Nyugalmi és poszturális helyzetben a két kéz adatait szimultán regisztráltuk, intenciós helyzetben a méréseket a két kézen egymás után végeztük. A tremort kéttengelyű akcelerométerrel regisztráltuk a 31. oldalon leírtak szerint. A következő paramétereket használtuk: (1) *tremorintenzitás* (TI , m/s^2), (2) *frekvenciadiszperzió* (FD , Hz), (3) *középfrekvencia* (KF , Hz). A paraméterek meghatározását ld. a 31. oldalon.

A ritmustartási képességet kétféleképpen vizsgáltuk: az alternáló kézmozgások (pronáció-szupináció) (3j., 3k. ábra) és az ujjdobolás (3h., 3i. ábra) révén. Meghatároztuk mindkét mozgás szabályosságát és maximális követési frekvenciáját. A méréseket egy érintésérzékelő dob segítségével végeztük, ahogyan azt Farkas és mtsai leírták (Farkas *et al.*, 2006). Mind pronáció-szupinációban, mind ujjdobolás során 10 s-on át végeztük a méréseket, és a szoftver által generált egyenletes, 2,50 Hz-es hangjelzés ritmusát kellett követni. A szabályosságot úgy határoztuk meg, hogy a hangjelzés és a leütés közti időeltolódás szórását számítottuk ki (ms). A maximális követési frekvencia (Hz) meghatározásához a vizsgálati alanyoknak fokozatosan gyorsuló ritmust kellett követni mind pronációs-szupinációs mozgással (1,60-6,70 Hz), mind ujjdobolással (1,60-7,50 Hz). A random hibák kiküszöbölése érdekében a szoftver csak azt az ütést fogadta el valósnak, amelyet két másik egymást követő ütés követett. Az utolsó valós ütés frekvenciája határozta meg a maximális követési frekvenciát.

A reakcióidő méréséhez egy hagyományos stimulus-válasz tesztet alkalmaztunk. A vizsgálati alanynak gombnyomással kellett reagálni a szoftver által generált random hangjelzésekre (3l, 3m. ábra). A 0,10 s-nál rövidebb vagy 0,50 s-nál hosszabb latenciájú válaszokat a szoftver nem vette figyelembe. 10 mérés átlagát számítottuk ki.

A lamotrigin által indukált patológiás tremort a frekvenciadiszperzió kóros beszűkülése alapján azonosítottuk mert: (1) a tremorfrekvencia önmagában nem különíti el a különböző tremor szindrómákat, hiszen a különböző etiológiájú tremoroknak egymással

megegyező frekvenciája lehet (Bhatia *et al.*, 2018; Kovacs *et al.*, 2019); (2) a tremorintenzitás fokozott fiziológiás tremorban emelkedett, tehát szintén nem különíti el a patológiás tremort a fiziológiástól; (3) korábbi tanulmányokból ismert, hogy a frekvenciadiszperzió csökkenése szenzitív jellemzője a patológiás tremornak (Beuter *et al.*, 2005; Farkas *et al.*, 2006; Kovacs *et al.*, 2019). A tremort akkor tekintettük kórosnak, ha a frekvenciadiszperzió alsó outlier volt a kontrollcsoport értékeihez viszonyítva. Azaz kórosnak tekintettük a beteg tremorát, ha a $FD < q25 - (q75 - q25) \times 1,5$, ahol $q25$ a kontrollcsoport alsó quartilise, a $q75 - q25$ a kontrollcsoport interquartilis tartománya. Ennek a képletnek megfelelően, a nyugalmi tremor kóros volt, ha a $FD < 3,82$ Hz, a poszturális tremor kóros volt, ha a $FD < 2,63$ Hz, valamint az intenciós tremor kóros volt, ha a $FD < 2,52$ Hz. A tremorintenzitás, középfrekvencia, a pronáció-szupináció és ujjdobolás szabályossága, maximális követési frekvenciája és a reakcióidő esetén a normál tartományt szintén a fenti képlet segítségével határoztuk meg. A maximális követési frekvenciánál szintén az alsó outlier, míg a ritmustartás szabályosságánál és a reakcióidőnél a felső outlier fölötti értékek voltak kórosak. Az összes paraméter normál tartományát és/vagy határértékét a 3. táblázatban mutatjuk be.

3.2.3. Statisztika

A statisztikai elemzéseket a Statistica nevű szoftverrel végeztük (Statsoft Inc., 8. verzió, Tulsa, OK, USA). Az adatok eloszlását Shapiro-Wilk teszttel ellenőriztük, az alacsony elemszám miatt. Paraméteres és nem-paraméteres tesztek alkalmaztunk, az eloszlás típusa szerint. A patológiás tremorral és fiziológiás tremorral rendelkező betegek, valamint a kontroll személyek tremorparamétereinek összehasonlítására ANOVA vagy Kruskal-Wallis tesztet használtunk. Post-hoc tesztek közül a Scheffé- vagy Dunn-tesztet alkalmaztuk. T-tesztet vagy Mann-Whitney tesztet használtunk az életkor, a lamotrigin szérumszint, a lamotrigin dózisa és a kezelés időtartamának összehasonlítására a patológiás tremorral és a fiziológiás tremorral rendelkező betegek között. Az egyes paramétereknek a kóros tremor kialakulására gyakorolt hatását bináris logisztikus regresszióval határoztuk meg. Az életkor és tremorparaméterek, valamint a lamotrigin szérumszint és tremorparaméterek közötti korreláció vizsgálatára Pearson-tesztet alkalmaztunk. A szignifikancia határa 0,05 volt.

3.táblázat: A lamotrigin monoterápiás betegeknél meghatározott normál tartományok

| Mérési helyzet | Tremorparaméterek | Átlag | Szórás | Normál tartomány |
|--|-------------------------------------|--------|--------|------------------|
| nyugalmi tremor | tremorintenzitás (m/s^2) | 0,06 | 0,01 | < 0,11 |
| | középfrekvencia (Hz) | 13,99 | 1,50 | 10,88 – 15,61 |
| | frekvenciadiszperzió (Hz) | 6,91 | 0,86 | > 3,82 |
| poszturális tremor nyitott szemmel | tremorintenzitás (m/s^2) | 0,18 | 0,03 | < 0,26 |
| | középfrekvencia (Hz) | 8,22 | 1,12 | 4,77-11,37 |
| | frekvenciadiszperzió (Hz) | 4,97 | 0,80 | > 2,63 |
| poszturális tremor csukott szemmel | tremorintenzitás (m/s^2) | 0,19 | 0,02 | < 0,27 |
| | középfrekvencia (Hz) | 8,06 | 1,17 | 5,30 – 10,90 |
| | frekvenciadiszperzió (Hz) | 4,90 | 0,86 | > 2,80 |
| intenciós tremor | tremorintenzitás (m/s^2) | 0,19 | 0,03 | < 0,25 |
| | középfrekvencia (Hz) | 8,66 | 1,26 | 4,22-13,22 |
| | frekvenciadiszperzió (Hz) | 5,21 | 1,05 | > 2,52 |
| az ujjdobolás szabályossága | az időeltolódás szórása (ms) | 46,84 | 13,76 | < 88,89 |
| az ujjdobolás maximális követési frekvenciája | maximális frekvencia (Hz) | 6,08 | 0,68 | > 4,25 |
| a pronáció-szupináció szabályossága | az időeltolódás szórása (ms) | 50,81 | 21,91 | < 103,77 |
| a pronáció-szupináció maximális követési frekvenciája | maximális frekvencia (Hz) | 5,21 | 0,64 | > 3,60 |
| reakcióidő (ms) | | 217,80 | 37,92 | < 309,00 |

Az adatokat a 30 kontroll személy adatai alapján számítottuk ki. A domináns kéz adatait közöljük.

4. Eredmények

4.1. *A tremor vizsgálata fokális cerebelláris léziókban*

4.1.1. *A betegek klinikai adatai*

Összesen 90 beteget vizsgáltunk és 68 beteget vontunk be a tanulmányba (1. táblázat, Módszerek). 22 beteget kizártunk: 5 beteget reziduális felső végtagi paresis miatt; 4 beteget multiplex központi idegrendszeri léziók miatt; 3 beteget azért zártunk ki, mert valamelyik gyógyszerük befolyásolhatta volna a tremorregisztrálás eredményét (fenitoin, valproát, antidepresszánsok); 5 beteget ismeretlen eredetű cerebelláris atrófia miatt; további 5 beteget más tremor szindrómák egyidejű jelenléte miatt zártunk ki: 3 beteget esszenciális tremor, 2 beteget Parkinson-kór miatt.

A betegek jelentős része jobbkezes (91,18%), középkorú felnőtt volt, akik a cerebellumot érintő akut agyi infarktusban (28 beteg, 41,17%) vagy tumorban (29 beteg, 42,64%) szenvedtek. 6 betegnél (8,82%) krónikus agyi infarktust észleltünk. 2 betegnek tályogja, 2 másik betegnek cavernomája volt, egyetlen demyelinisációs betegségben szenvedő beteget vontunk be, tumefaktív SM diagnózissal. A tumoros betegeket a sebészi beavatkozás előtt vizsgáltuk. Az akut agyi infarktusban szenvedő betegeket a tünetkezdét utáni 1-10. nap vizsgáltuk ($6,57 \pm 4,10$ nap). 6 gyereket is vizsgáltunk (8,82%), mindegyiküknek cerebelláris tumora volt, átlagos életkoruk $7,50 \pm 2,42$ év.

Cerebelláris motoros tüneteket 48 betegnél (70,58%) észleltünk: hipotóniát 11 betegnél (16,17%), végtagataxiát 30 betegnél (44,11%). Nyugalmi tremort egyetlen betegnél sem találtunk. Intenciós és/vagy poszturális tremor mindössze 13 betegnél (19,11%) volt látható a rutin klinikai vizsgálat során. Ezen betegek tremorának súlyossága nem haladta meg az 1 pontot a Fahn-Tolosa-Marin klinimetriai skálán. 25 beteg mutatott vesztibulo-cerebelláris tüneteket. Agytörzsi érintettségre utaló jeleket 14 betegnél (20,58%) észleltünk (1. táblázat).

4.1.2. A kvantitatív tremorméréssel nyert adatok

4.1.2.1. A tremor neurofiziológiai jellemzői

A nyugalmi tremor paraméterei nem különböztek a kontrollcsoportban mért paraméterektől. A nyitott és csukott szemmel mért poszturális tremor adatok nem különböztek egymástól, miképp a kinetikus és intenciós helyzetben mért tremor adatok sem. Ezért a PTny és KT adatokat nem közöljük a szövegben, csak a 4. táblázatban. A következőkben a csukott szemmel, poszturális helyzetben (a továbbiakban PT) és az intenciós tremor (IT) adatait részletezzük.

A kvantitatív elemzés alapján három tremormintázatot különítettünk el: A.) *alacsony frekvenciájú tremor* (AFT): a középfrekvencia a normál tartomány alsó határánál alacsonyabb volt legalább két mérési helyzetben (ld. Módszerek, 2. táblázat) (pl. $\leq 5,20$ Hz PT-ban és $\leq 4,80$ Hz IT-ban); B.) *fiziológiás tremor* (FT); C.) *magas intenzitású-normofrekvenciájú tremor* (MINFT): a tremorintenzitás magasabb volt a normál tartomány felső határánál (ld. Módszerek, 2. táblázat) kizárólag a lézióval azonos oldalon, legalább két mérési helyzetben (pl. $\geq 0,30$ m/s² PT-ban és $\geq 0,33$ m/s² IT-ban). Ebben a tremormintázatban a középfrekvencia a normális tartományban volt.

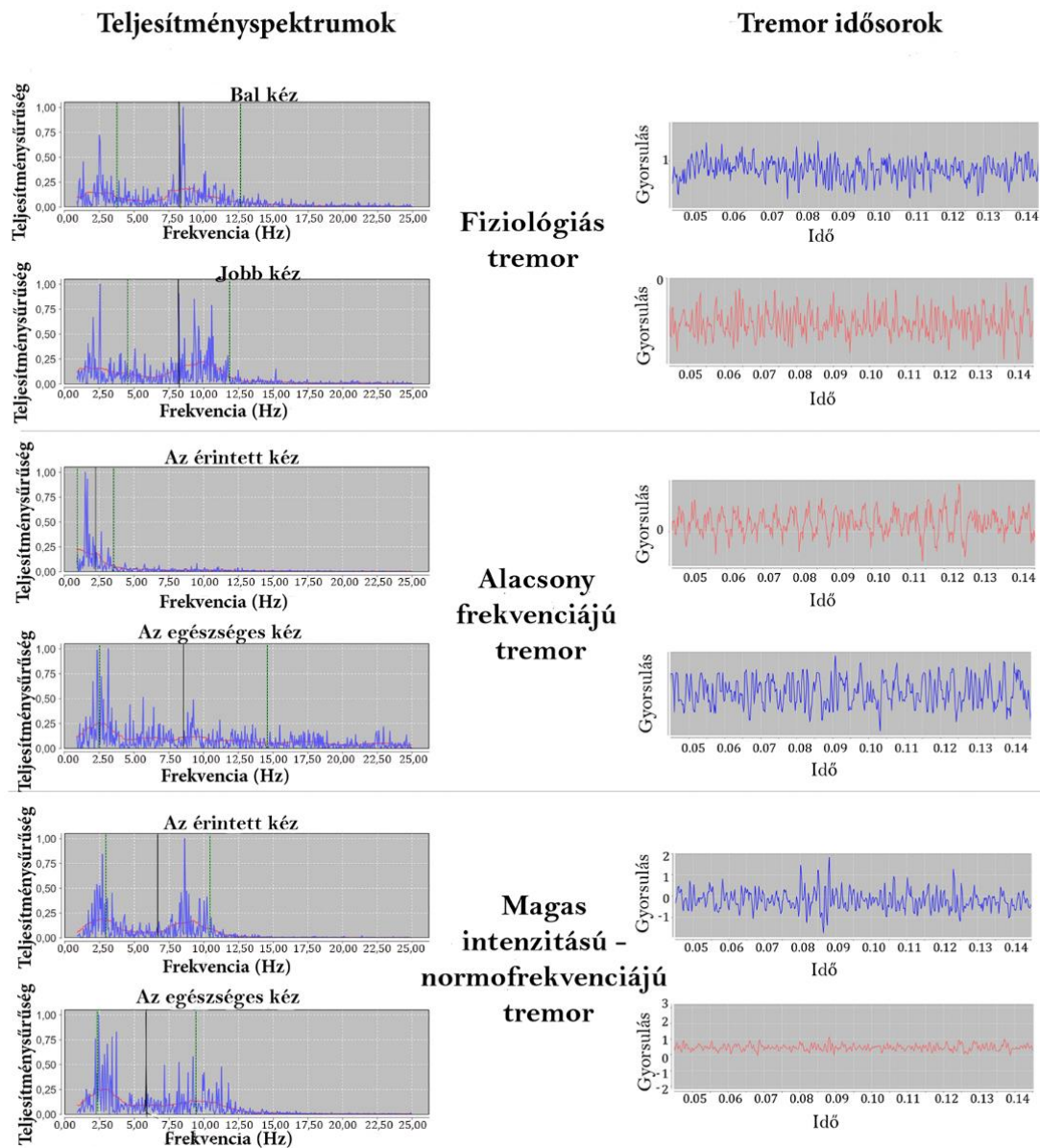
A tremor idősorokat és a nekik megfelelő teljesítményspektrumot a 7. ábrán mutatjuk meg. A tremormintázatok szerinti betegcsoportokban és a kontrollcsoportban mért tremorparamétereket átlagát és szórását a 4. táblázatban mutatjuk be.

ad A.) *Alacsony frekvenciájú tremor* a betegek 36,76%-ában találtunk (N = 25/68). Ezt a csoportot alacsony középfrekvencia, csökkent frekvenciadiszperzió és a 0,90-3,00 Hz-es frekvenciatartomány emelkedett relatív teljesítménye jellemezte. A középfrekvencia átlagosan $2,38 \pm 0,88$ Hz volt PT-ban és $2,91 \pm 0,95$ Hz volt IT-ban. A poszturális helyzetben és a súlyterhelésben mért KF nem különbözött egymástól szignifikánsan. A frekvenciadiszperzió $1,50 \pm 1,17$ Hz volt PT-ban és $1,70 \pm 1,47$ Hz volt IT-ban. A 0,90-3,00 Hz-es frekvenciatartomány relatív teljesítménye 50% körüli volt minden mérési helyzetben, azaz kétszer olyan magas, mint a másik két tremorcsoportban. Az alacsony frekvenciatartomány relatív teljesítménye fokozódásának köszönhető, hogy ebben a betegcsoportban mind a középfrekvencia, mind a csúcsfrekvencia ugyanabba az alacsony frekvenciájú tartományba került, és egymással átfedésben volt (5. ábra). A tremorintenzitás a 25 AFT-s beteg közül csak 7 beteg esetében volt a normálisnál

magasabb (28,00%). A tremorintenzitás átlagos értékei $0,25 \pm 0,17 \text{ m/s}^2$ PT-ban és $0,34 \pm 0,19 \text{ m/s}^2$ IT-ban.

ad B.) A *fiziológiás tremor* csoportban (N=36/68, 52,94%) a KF $7,81 \pm 1,29 \text{ Hz}$ volt PT-ban és $7,12 \pm 1,40 \text{ Hz}$ volt IT-ban. Súlyterhelésben (PTs) a KF szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a súlyterhelés nélküli poszturális helyzetben ($6,35 \pm 1,40 \text{ Hz}$, $t=4,83$; $df = 23$; $p < 0,001$). A FD $4,55 \pm 1,07 \text{ Hz}$ volt PT-ban és $4,26 \pm 1,33 \text{ Hz}$ volt IT-ban. A RP 0,90-3,00 Hz $22,83 \pm 7,02\%$ volt PT-ban és $19,86 \pm 7,60\%$ volt IT-ban.

ad C.) *Magas intenzitású-normofrekvenciájú tremor* a betegek 10,29%-ában találtunk (N=7/68), köztük 4 felnőtt és 3 gyerek volt. Ezen betegeknél a KF normális volt vagy nem szignifikánsan emelkedett. (A felnőttek és gyerekek normális értékei különbözőek voltak. A tremorparamétereket minden esetben a megfelelő referenciatartományhoz viszonyítottuk, ld. 2. táblázat. A gyerekeknél csak a PT adatait közöljük.) Felnőtteknél: A KF normális volt mind PT-ban, mind IT-ban ($8,66 \pm 1,67 \text{ Hz}$, illetve $8,90 \pm 1,30 \text{ Hz}$). A FD normális volt PT-ban ($4,33 \pm 1,39 \text{ Hz}$), de csökkent IT-ban ($2,79 \pm 1,14 \text{ Hz}$). A TI csak a lézióval ipszilaterális oldalon emelkedett. Az átlagos TI $0,35 \pm 0,17 \text{ m/s}^2$ volt PT-ban és $0,51 \pm 0,13 \text{ m/s}^2$ volt IT-ban. Gyerekeknél poszturális helyzetben: a felnőttekhez hasonlóan a KF normális volt $4,51 \pm 2,98 \text{ Hz}$, a FD csökkent ($2,36 \pm 1,56 \text{ Hz}$), a TI jelentősen emelkedett, átlagosan $0,90 \pm 0,30 \text{ m/s}^2$ volt.



7. ábra. Tremor idősorok és teljesítményspektrumuk a három különböző tremorcsoportban fokális cerebelláris léziókban. A jobb oldalon feltüntetett ábrák az akcelerométerrel regisztrált tremor idősorokat mutatják be. A bal oldalon feltüntetett ábrák a tremor idősorokból származtatott teljesítményspektrumok gyors Fourier-transzformáció révén. A középfrekvenciát folytonos vonallal jelöltük. A szaggatott vonal és a középfrekvenciát jelölő folytonos vonal közti távolság adja meg a frekvenciadiszerziót. A felső ábracsoport a fiziológias tremor megjelenését mutatja be. Egy cerebelláris metasztázisban szenvedő beteg regisztrátuma, akinél a lézió az összes cerebelláris szerkezetet érintette: az I-X lobulusokat és az összes cerebelláris mélymagot

mindkét oldalon. Az összes tremorparamétere a normális tartományban volt: TI = 0,14 m/s² (bal kéz) és TI = 0,20 m/s² (jobb kéz); KF = 8,20 Hz mindkét oldalon; FD = 4,43 Hz (bal kéz) és FD = 3,66 Hz (jobb kéz); RP 0,90–3,00 Hz = 20,20% (bal kéz) és RP 0,90–3,00 Hz = 19,70% (jobb kéz). A középső ábracsoport az alacsony frekvenciájú tremort mutatja be. Egy tumefaktív SM-es beteg tremorregisztrátuma, akinél a lézió az I-V, illetve a IX-X lobulusokat és a nucleus dentatust érintette a lézióval azonos oldalon. Az érintett oldalon a TI normális volt (0,15 m/s²), a KF csökkent (2,25 Hz), alacsony volt a FD is (1,30 Hz), és emelkedett volt a RP 0,90–3,00 Hz (59,95%). Az egészséges oldalon normális volt a TI (0,16 m/s²), a KF (8,55 Hz), a FD (6,02 Hz) és a RP 0,90–3,00 Hz (20,92%). Az alsó ábracsoport a magas intenzitású-normofrekvenciájú tremort mutatja be. Egy cerebelláris tumorban szenvedő beteg tremorregisztrátuma (ismeretlen szövetten), akinél a lézió érintette az I-V, IX-es lobulusokat, a nucleus dentatust és fastigeust, valamint az agytörzset a lézióval azonos oldalon. Az érintett oldalon a TI emelkedett volt (0,58 m/s²) az egészséges oldalhoz képest (TI = 0,25 m/s²). A KF normális volt mindkét oldalon (6,70 Hz—az érintett, 5,85 Hz—az egészséges oldalon), a FD szintén normális volt mindkét oldalon (3,75 Hz—az érintett, 3,56 Hz—az egészséges oldalon). A RP of 0,90–3,00 Hz normális volt mindkét oldalon (25,94%—az érintett, 24,91%—az egészséges oldalon.).

A statisztikai elemzések azt mutatták, hogy a három tremorcsoporthoz (alacsony frekvenciájú tremor, fiziológias tremor és a magas intenzitású-normofrekvenciájú tremor csoportok) szignifikánsan különbözött a frekvenciaparaméterek tekintetében: A KF szignifikánsan különbözött a három csoportban PT-ban ($H(83) = 47,92$; $p < 0,001$) és IT-ban ($H(72) = 40,19$; $p < 0,001$). A FD hasonlóképpen szignifikáns különbséget mutatott PT-ban ($H(82) = 42,94$; $p < 0,001$) és IT-ban ($H(75) = 31,98$; $p < 0,001$). A RP 0,90–3,00 Hz szintén szignifikánsan különbözött a három tremorcsoporthoz PT-ban ($F(79) = 119,02$; $p < 0,001$) és IT-ban ($F(66) = 88,86$; $p < 0,001$). A tremorintenzitás azonban nem volt szignifikánsan különböző PT-ban, csak IT-ban ($H(73) = 6,26$; $p = 0,04$). A post-hoc tesztek kimutatták, hogy a fiziológias tremoros csoport és a kontrollcsoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. Ezzel ellentétben, az alacsony frekvenciájú tremoros betegek KF, FD szignifikánsan alacsonyabb, a RP 0,90–3,00 Hz szignifikánsan magasabb volt, mint a

kontrollcsoportban vagy a fiziológiás tremorral rendelkező betegek csoportjában (4. táblázat).

A magas intenzitású-normofrekvenciájú tremoros csoportot nem tudtuk statisztikai elemzésnek alávetni az alacsony elemszáma miatt. Az összetételéből adódóan – 4 felnőtt és 3 gyerek alkotta a csoportot – két alcsoportra kellett volna osztanunk, ezzel olyan alacsonyra csökkent volna az elemszám, amely statisztikai vizsgálathoz nem elégséges.

4.táblázat A három tremor csoportban mért tremorparaméterek átlaga és szórása

| Para- méterek | Alacsony frekvenciájú tremor (N = 25) | | Fiziológiás tremor (N = 36) | | Felnőtt kontrollok (N = 30) | | Magas intenzitású tremor (N = 4 felnőtt) | |
|---|--|--------|-----------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|--|--------|
| | Átlag | Szórás | Átlag | Szórás | Átlag | Szórás | Átlag | Szórás |
| Tremor- intenzitás | | | | | | | | |
| Nyt | 0,06 | 0,02 | 0,07 | 0,03 | 0,06 | 0,01 | 0,06 | 0,02 |
| PTny | 0,23 | 0,11 | 0,18 | 0,04 | 0,19 | 0,04 | 0,35 | 0,26 |
| PTcs | 0,25 | 0,17 | 0,19 | 0,05 | 0,19 | 0,04 | 0,35 | 0,17 |
| PTs | 0,21 | 0,11 | 0,20 | 0,06 | 0,18 | 0,04 | | |
| KT | 0,29 | 0,08 | 0,24 | 0,06 | 0,24 | 0,06 | | |
| IT | 0,34 | 0,19 | 0,25 | 0,07 | 0,22 | 0,05 | 0,51 | 0,13 |
| Közép- frekvencia | | | | | | | | |
| NyT | 12,82 | 1,24 | 13,33 | 1,55 | 14,13 | 1,30 | 13,26 | 1,30 |
| PTny | 2,92 | 1,60 | 7,55 | 1,21 | 7,77 | 0,93 | 8,82 | 1,32 |
| PTcs | 2,38 | 0,88 | 7,81 | 1,29 | 7,87 | 0,98 | 8,66 | 1,67 |
| PTs | 2,50 | 0,69 | 6,39 | 1,40 | 6,54 | 1,14 | | |
| KT | 2,59 | 1,77 | 7,01 | 1,67 | 8,09 | 1,13 | | |
| IT | 2,91 | 0,95 | 7,12 | 1,40 | 8,04 | 1,06 | 8,90 | 1,30 |
| Frekvencia- -diszperzió | | | | | | | | |
| NyT | 7,18 | 0,53 | 7,15 | 0,61 | 6,91 | 0,86 | 7,05 | 0,52 |
| PTny | 1,83 | 1,51 | 4,49 | 1,01 | 4,69 | 0,76 | 4,55 | 1,14 |
| PTcs | 1,50 | 1,17 | 4,55 | 1,07 | 4,66 | 0,64 | 4,33 | 1,49 |
| PTs | 1,57 | 1,10 | 4,02 | 0,85 | 4,03 | 0,93 | | |
| KT | 1,27 | 0,74 | 4,18 | 1,47 | 4,71 | 0,93 | | |
| IT | 1,70 | 1,47 | 4,26 | 1,33 | 4,75 | 0,91 | 2,79 | 1,14 |
| A 0,90- 3,00Hz frekvencia- tartomány relatív telje- sítménye | | | | | | | | |
| NyT | 6,69 | 2,50 | 6,93 | 1,85 | 6,67 | 1,87 | 6,67 | 0,78 |
| PTny | 55,05 | 15,40 | 24,25 | 8,20 | 19,30 | 4,84 | 20,16 | 9,68 |
| PTcs | 56,93 | 14,08 | 22,83 | 7,02 | 20,68 | 5,86 | 18,16 | 9,68 |
| PTs | 56,88 | 12,42 | 29,13 | 7,59 | 25,59 | 7,94 | | |
| KT | 46,98 | 18,20 | 17,83 | 6,16 | 16,59 | 4,15 | | |
| IT | 54,43 | 15,84 | 19,86 | 7,60 | 17,49 | 4,83 | 13,19 | 10,80 |

A pirossal jelölt értékek statisztikailag szignifikánsan különböznek a többi csoporttól.

4.1.2.2. A kóros tremor prevalenciája a fokális cerebelláris lézióval rendelkező betegekben

A kvantitativ tremormérések 32 betegnél (47,05%) igazoltak kóros tremort. A fennmaradó 36 (52,94%) betegnek fiziológiás tremora volt. A kóros tremorok között (N = 32) 25 betegnél (78,12%) mértünk alacsony frekvenciájú tremort, míg magas intenzitású-normofrekvenciájú tremort mindössze 7 betegnél (21,87%, ebből 3 gyerek). Az egyes tremormintázatok más-más etiológiájú léziókhoz társultak: az AFT akut agyi infarktus és tumorok (azon belül metasztázisok és primer malignus KIR-tumorok) esetén jelent meg. A MINFT gyerekeknél volt gyakori, felnőtteknél ritka. Fiziológiás tremor krónikus vaszkuláris léziók és meningeomák esetén volt megfigyelhető (5. táblázat).

5. táblázat Az egyes tremormintázatok megjelenése a különböző etiológiájú léziókban

| A lézió oka | | Össz-beteg-szám | AFT betegek száma (%) | MINFT betegek száma (%) | FT betegek száma (%) |
|-------------------------------|-----------|-----------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|
| akut agyi infarktus | | 28 | 17 (60,71) | 1 (3,57) | 10 (35,71) |
| krónikus vaszkuláris lézió | | 6 | 0 (0,00) | 0 (0,00) | 6 (100,00) |
| malignus primer KIR-tumorok | felnőttek | 3 | 2 (66,66) | 1 (33,33) | 0 (0,00) |
| | gyerekek | 6 | 0 (0,00) | 3 (50,00) | 3 (50,00) |
| metasztázisok | | 11 | 5 (45,45) | 0 (0,00) | 6 (54,54) |
| meningeomák | | 9 | 0 (0,00) | 1 (11,11) | 8 (88,88) |
| egyéb (SM, tályog, cavernoma) | | 5 | 1 (SM) (20,00) | 1 (20,00) | 3 (60,00) |

4.1.3. A képalkotó vizsgálatokból nyert adatok

A 3D T1 szekvenciát is magában foglaló MR-vizsgálat 34 beteg esetében volt elérhető, így ennél a 34 betegnél tudtuk vizsgálni részletesen a cerebellum érintettségét. Ennek a 34 betegnek a klinikai adatait a 6. táblázatban foglaltuk össze.

Mindkét cerebelláris hemisférium érintett volt 15/34 betegnél (44,11%). A tumoros és agyi infarktusban szenvedő betegeknél jelentős részénél a lézió unilaterális volt, az ellenoldalra a perifokális oedema terjedt át. (Ezekben az esetben úgy tekintettük, hogy a

láció kétoldali.) A különböző cerebelláris szerkezetek érintettségének prevalenciáját a 7. táblázatban mutatjuk be. A lációk mérete átlagosan $2829,68 \pm 3456,57$ voxel volt.

Az agytörzset 11/34 betegnél érintette a láció (32,35%): a nyúltvelő 6 betegnél (17,64%), a híd 7 betegnél (20,58%), a mesencephalon 3 betegnél (8,82%) károsodott. Két betegnél a nyúltvelő és a híd egyaránt érintett volt, három betegnél a híd és a mesencephalon egyaránt károsodott. A 7 híd lációs beteg közül 2 betegnek izolált híd lációja volt (5,88%).

6. táblázat. A részletes képalkotó adatokkal rendelkező 34 beteg klinikai adatai

| | | Az érintett betegek száma | Össz-betegszám | Az érintett betegek százalékos aránya (%) |
|---------------------------------|--|---------------------------|----------------|---|
| A lézió etiológiája | agyi infarktus | 23 | 34 | 67,64 |
| | tumor | 10 | 34 | 29,41 |
| | tumefactive SM | 1 | 34 | 2,94 |
| A lézió elhelyezkedése | cerebellum kizárólag | 23 | 34 | 67,64 |
| | az agytörzs kizárólag | 2 | 34 | 5,88 |
| | a cerebellum és az agytörzs egyaránt | 9 | 34 | 26,47 |
| Klinikai tünetek | motoros cerebelláris tünetek | 16 | 34 | 47,05 |
| | hipotónia | 9 | 34 | 26,47 |
| | ataxia | 18 | 34 | 52,94 |
| | poszturális tremor | 10 | 34 | 29,41 |
| | vesztibulo-cerebelláris tünetek | 25 | 34 | 73,52 |
| | agytörzsi tünetek | 11 | 34 | 32,35 |
| A tremor típusa | alacsony frekvenciájú tremor | 17 | 34 | 50,00 |
| | magas tremorintenzitás | 5 | 17 | 29,41 |
| | normális tremorintenzitás | 12 | 17 | 70,59 |
| | magas intenzitású-normofrekvenciájú tremor | 2 | 34 | 5,88 |
| | fiziológiás tremor | 15 | 34 | 44,11 |
| Tremorintenzitás | magas tremorintenzitás | 7 | 34 | 20,58 |
| | normális tremorintenzitás | 27 | 34 | 79,41 |
| Tremoraktivációs helyzet | poszturális és intenciós | 15 | 34 | 44,11 |
| | poszturális tremor | 3 | 34 | 8,82 |
| | intenciós tremor | 1 | 34 | 2,94 |

7. táblázat. A kóros tremorral rendelkező betegek száma és százalékos aránya a különböző anatómia struktúrák érintettsége szerint.

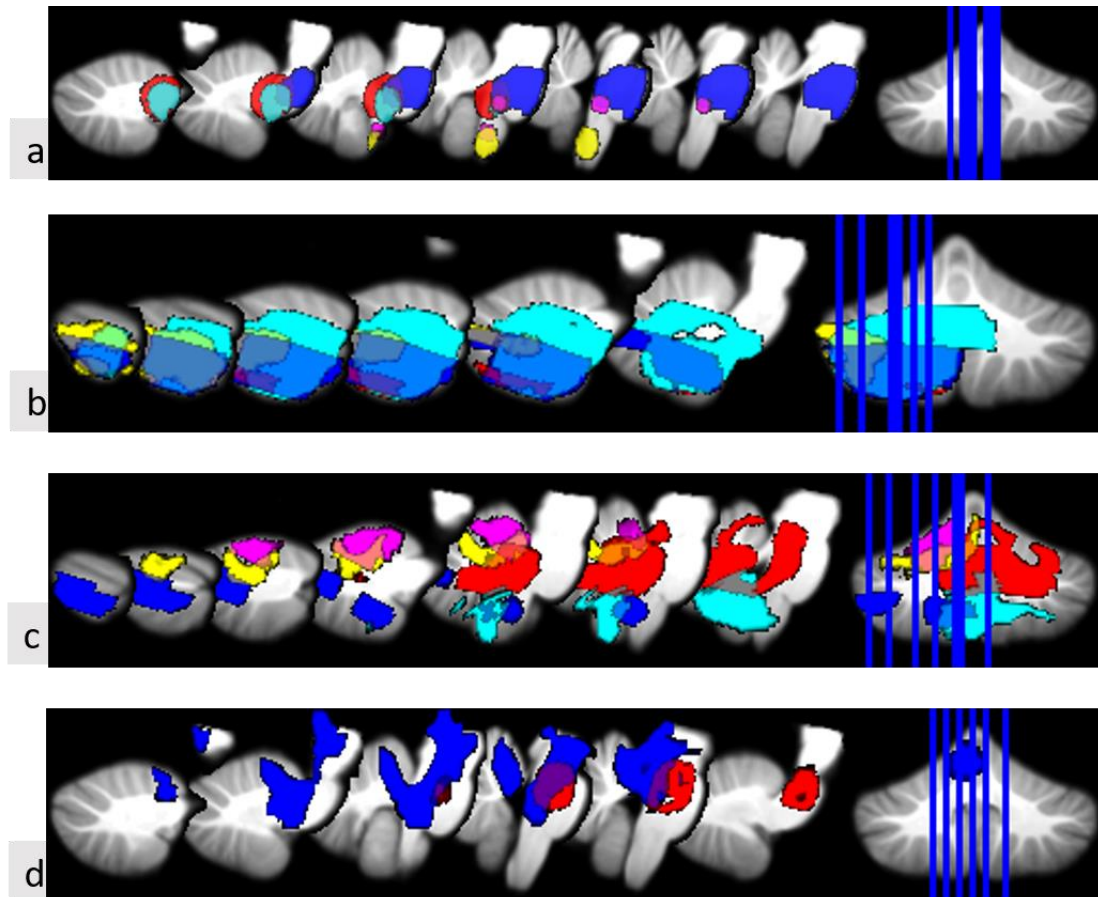
| A lézió elhelyezkedése | Össz-betegszám az adott struktúra érintettségével | Kóros tremorral rendelkező betegek száma | Kóros tremorral rendelkező betegek százalékos aránya (%) |
|---------------------------------|---|--|--|
| I-IV lobulus | 11 | 7 | 63,63 |
| V lobulus | 15 | 8 | 53,33 |
| cask az elülső lebeny | 5 | 3 | 60,00 |
| VI lobulus | 14 | 7 | 50,00 |
| crus I | 15 | 8 | 53,33 |
| crus II-VIIB | 17 | 9 | 52,94 |
| VIII lobulus | 19 | 9 | 47,36 |
| IX lobulus | 21 | 12 | 57,14 |
| csak a hátsó lebeny | 10 | 6 | 60,00 |
| X lobulus | 12 | 8 | 66,66 |
| vermis | 13 | 7 | 53,84 |
| a teljes cerebellum | 5 | 3 | 60,00 |
| nucleus dentatus | 20 | 11 | 55,00 |
| nucleus interpositus | 13 | 6 | 46,15 |
| nucleus fastigeus | 8 | 5 | 62,50 |
| agytörzs | 11 | 9 | 81,81 |
| agytörzs kizárólag | 3 | 2 | 66,66 |
| cerebellum kizárólag | 23 | 10 | 43,47 |
| cerebellum és agytörzs egyaránt | 8 | 7 | 87,50 |

4.1.4. Korreláció a kvantitatív tremoradatok és a képalkotó vizsgálatokból nyert adatok között

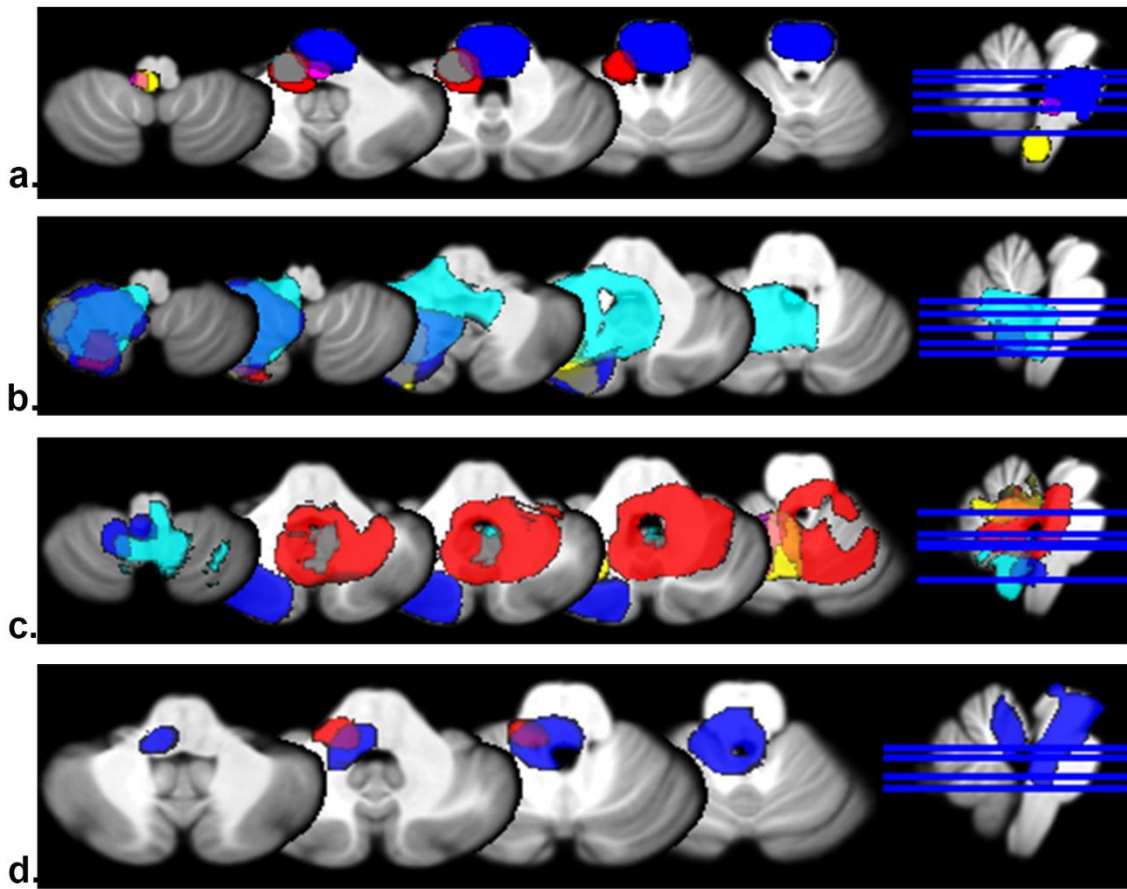
Nem volt szignifikáns korreláció a lézió mérete és a tremorparaméterek között (a korrelációs koefficiens 0,05 és 0,32 között változott).

A három tremormintázat szerint csoportosított léziókat a 8. és 9. ábrán mutatjuk be. Alacsony frekvenciájú tremort több különböző lokalizációjú lézió okozott: a középvonalat, illetve az elülső lebenyt, valamint a hátsó lebenyt érintő cerebelláris hemisferiális léziók egyaránt (8a., 8b., 9a., 9b. ábra). Az alacsony frekvenciájú tremorok közt azoknál a betegeknél találtunk emelkedett tremorintenzitást, akiknél a lézió az elülső

lebenyt károsította, a mesencephalonnal együtt vagy anélkül (8c., 9c. ábra). Mindkét magas intenzitású-normofrekvenciájú tremorral rendelkező betegnél érintett volt a mesencephalon (8d., 9d. ábra).



8. ábra. Léziók csoportosítása a tremormintázatok szerint sagittális síkban a. Öt különböző beteg léziója, akiknél alacsony frekvenciájú tremort mértünk, normális tremorintenzitással. b. Négy különböző beteg léziója, akiknél szintén alacsony frekvenciájú tremort mértünk, normális tremorintenzitással. c. Öt különböző beteg léziója, akiknél alacsony frekvenciájú tremort mértünk, emelkedett tremorintenzitással. d. Két beteg léziója magas intenzitású-normofrekvenciájú tremorral.



9. ábra. Léziók csoportosítása tremormintázatok szerint axiális síkban. a. Öt különböző beteg léziója, akiknél alacsony frekvenciájú tremort mértünk, normális tremorintenzitással. b. Négy különböző beteg léziója, akiknél szintén alacsony frekvenciájú tremort mértünk, normális tremorintenzitással. c. Öt különböző beteg léziója, akiknél alacsony frekvenciájú tremort mértünk, emelkedett tremorintenzitással. d. Két beteg léziója magas intenzitású-normofrekvenciájú tremorral.

Különböző tremormintázatokat eredményeztek azok a léziók, amelyek a lokalizációt tekintve ugyanabban/ugyanazokban a lobulus(ok)ban helyezkedtek el, és egymásra vetítve őket átfedték egymást (10. ábra). A 10a. ábra két beteg lézióját illusztrálja (34 VM pirossal, 18KL késsel). Mindkét betegnek arteria cerebelli superior területi akut infarktusa volt. 34VM betegnek alacsony frekvenciájú tremora alakult ki ($KF = 2,00$ Hz, $FD=0,70$ Hz), míg 18KL betegnél fiziológiás tremort regisztráltunk ($KF = 8,75$ Hz,

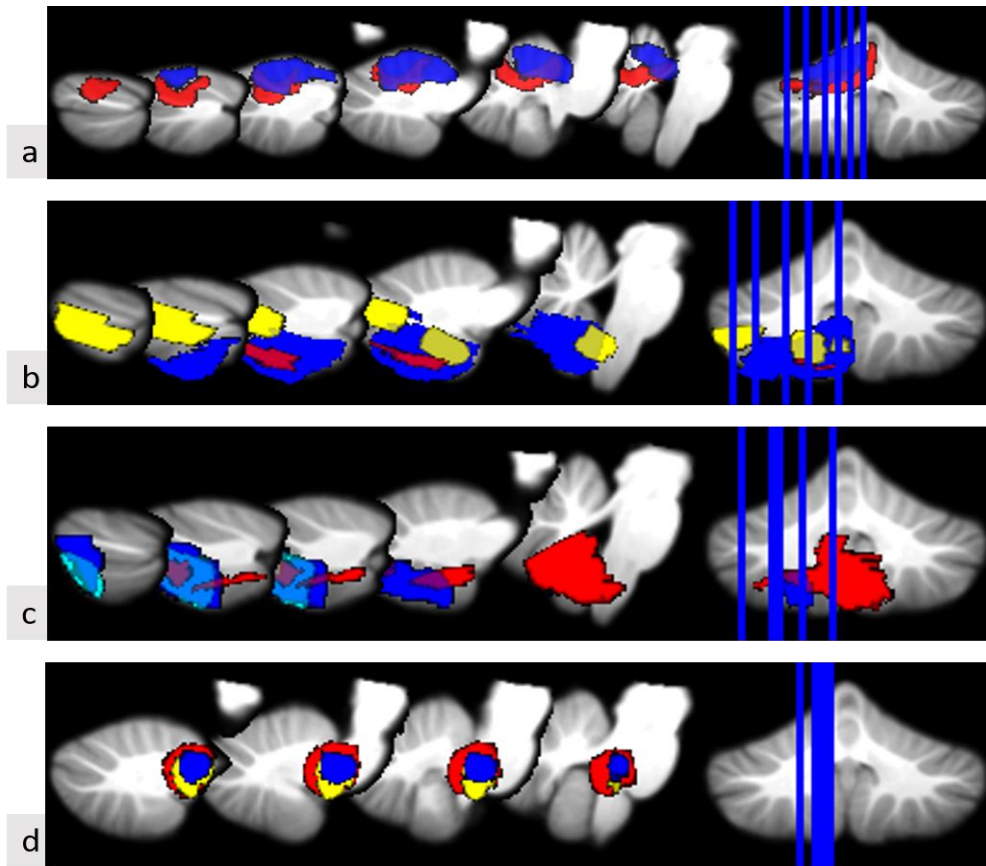
$FD=4,29$ Hz). Mindkét beteg léziója érintette az I-VI lobulusokat, de a kóros tremorral rendelkező 34VM beteg léziója a vermist, a Crus II, a VIIB lobulust is károsította. A fiziológias tremoros beteg léziójának a mérete kétszer nagyobb volt, mint a kóros tremoros betegé.

A 10b. (9EE sötétkéssel, 24MJ sárgával, 27NKE pirossal) és a 10c. ábra (25MP pirossal, 26MGy sötétkéssel és 22MZ világos kékkel) összesen 6 arteria cerebelli posterior inferior (PICA) területi akut infarktuszos beteget mutat be. Mind a 6 lézió a hátsó lebenyt károsította, változó mértékben. Három betegnél (24MJ, 27NKE, 25MP) alakult ki patológias tremor (KF 2,00 Hz alatt, FD 1,00 Hz alatt). Emelkedett tremorintenzitást csak annál a két betegnél mértünk (24MJ és 25MP), akinek a léziója mindkét cerebelláris hemisfériumot és az azokkal kapcsolatban álló agytörzsi struktúrákat is érintette ($TI > 0,62 \text{ m/s}^2$). 27NKE beteg tremorintenzitása normális volt ($0,10 \text{ m/s}^2$). A másik három betegnek fiziológias tremora volt. A patológias tremorral rendelkező és nem rendelkező betegek léziói ugyanazon lobulusokban helyezkedtek el, egymásra vetítve átfedték egymást. A patológias tremor nélküli betegek léziója sokkal kiterjedtebb volt, mint a patológias tremorosoké (10b.). Kóros tremort okozott az összes olyan PICA területi lézió, amely az agytörzset is érintette.

A 10d. ábra három, egymást átfedő léziót ábrázol, melyek elsősorban a cerebellum elülső lebenyét érintik. E három lézió közül kettő okozott kóros tremort (1ADV pirossal: $KF=2,45$ Hz, $FD=1,20$ Hz és 17KT sárgával: $KF=2,10$ Hz, $FD=1,25$ Hz), ezek az elülső lebeny mellett a IX-es és X-es lobulust is érintették. A harmadik, kóros tremor nélküli beteg (5BI kékkel, $KF=6,20$ Hz, $FD=3,80$ Hz) léziója kizárólag az elülső lebenyben okozott károsodást.

15 betegnek (44,11%) a léziója (azaz az elváltozás körüli oedema) mindkét cerebelláris hemisfériumot érintette (bilaterális). Ezek közül egyetlen betegnek a tremora sem volt bilaterális, tehát az ellenoldalra áttérjedő oedema nem okozott tremort. A 15 beteg közül 8 esetben (53,33%) alakult ki patológias tremor, amely unilaterális volt, azon hemisfériummal azonos oldalon jelent meg, ahol a lézió kiterjedtebb volt. Az unilaterális és bilaterális cerebelláris lézióval rendelkező betegek tremorparaméterei között nem volt szignifikáns különbség. Ugyanúgy nem volt különbség aszerint sem, hogy a cerebelláris mély magvak érintettek voltak vagy nem. A cerebelláris mély magvakat érintő léziók nem

okoztak gyakrabban patológiás tremort a mély magvakat megkímélő lézióknál. A cerebelláris mély magvakat unilaterálisan vagy bilaterálisan károsító léziók között szintén nem volt szignifikáns különbség, sem a tremorparaméterek, sem a kóros tremor prevalenciája szempontjából.



10. ábra Azonos lokalizációjú, egymást átfedő léziók és különböző tremormintázatok. A pirossal és sárgával jelölt léziók esetén alacsony frekvenciájú tremort, a sötétkéssel és világoskéssel jelölt léziók esetén fiziológias tremort regisztráltunk. (A lila a piros és kék egymásra tevődéséből adódik.) a. Két különböző beteg léziója az a. cerebelli superior ellátási területén. Az egyiknél alacsony frekvenciájú (piros), a másiknál fiziológias tremor (kék). b., c. Hat különböző beteg léziója az a. cerebelli posterior inferior ellátási területén. Közülük három betegnek volt alacsony frekvenciájú tremora, háromnak fiziológias tremora. Az alacsony frekvenciájú tremoros betegek közül kettőnél emelkedett tremorintenzitást észleltünk. Ez utóbbi két beteg léziója az agytörzset is érintette. d. Három különböző beteg egymást átfedő léziója, amelyek a cerebellum elülső lebenyét érintették. Közülük kettőnél mértünk kóros, azaz alacsony frekvenciájú tremort (piros, sárga). A részletesebb ábramagyarázatot ld. a szövegben az 54-55. oldalon.

A kóros tremor prevalenciája 45-65% közt volt, bármely cerebelláris lobulust vagy mély magot érintő lézió esetén (7. táblázat). Mind az elülső, mind a hátsó lebenyt érintő léziók 60%-ban alakult ki patológiás tremor. Ha mind az elülső lebeny, mind az V-VI-os lobulus vagy a VIII-as lobulus érintett volt, akkor 47-63%-os volt a kóros tremor prevalenciája. Akkor is csak az esetek 60%-ában alakult ki patológiás tremor, ha a teljes cerebellum (beleértve az összes lobulust és a vermist) érintett volt. Azonban a kóros tremor prevalenciája sokkal nagyobb volt, ha a lézió az agytörzset (is) érintette (81,81%).

Összehasonlítottuk azokat a betegeket, akiknél az I-IV, V, VI-os lobulusok károsodtak azokkal, akiknél ezeket nem érintette a lézió. Az I-IV lobulusokat károsító léziók esetén szignifikánsan magasabb volt a tremorintenzitás az I-IV lobulust megkímélő léziókhoz képest, az összes mérési helyzetben: PT-ban ($U = 48,00$; $Z = 3,00$; $p = 0,002$), és IT-ban ($t(24) = 4,19$; $p < 0,001$). Az V-ös lobulust érintő léziók esetén szignifikánsan magasabb volt a tremorintenzitás az V-ös lobulust megkímélő léziókhoz képest PT ($U = 64,00$; $Z = 2,21$; $p = 0,02$) és IT helyzetben ($t(24) = 3,21$; $p = 0,003$). A VI-os lobulust károsító léziókban a tremorintenzitás csak IT ($t(24) = 2,19$; $p = 0,03$) helyzetben volt szignifikánsan magasabb, mint a VI-os lobulust megkímélő léziókban. Az 11. ábrán bemutatjuk az egyes cerebelláris lobulusoknak a tremorintenzitás szabályozásában betöltött szerepét.



11. ábra. A cerebelláris lobulusok szerepe a tremorintenzitás szabályozásában. Lézió-tremor térképünk SUIT atlasz segítségével az összes cerebelláris lobulust és mély magot ábrázolja a szürke különböző árnyalataiban. a. Pirossal ábrázoltuk az I-IV és V-ös lobulust, amelyek érintettsége statisztikailag szignifikánsan magasabb tremorintenzitással társult poszturális helyzetben, mint az ezeket megkímélő léziók csoportja. b. Sárgával ábrázoltuk az I-IV, V, VI-os lobulust, amelyek érintettsége statisztikailag szignifikánsan magasabb tremorintenzitással társult intenciós helyzetben,

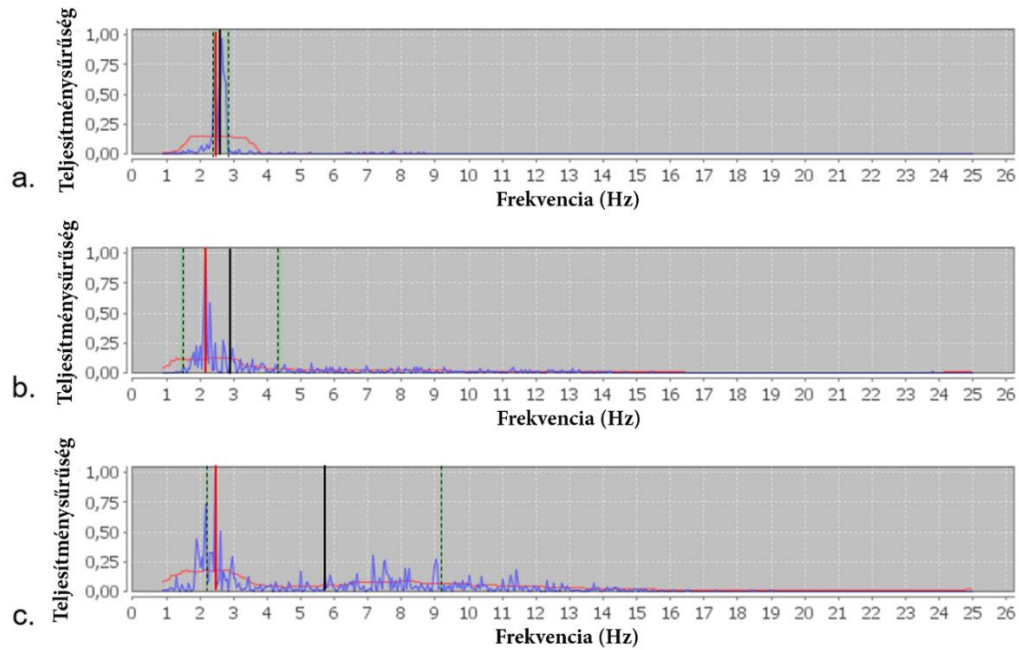
mint az ezeket megkímélő léziók csoportjában. A VI-os lobulusnak csak a kóros intenciós tremor kialakulásában van szerepe a fentiek alapján.

Három csoportra osztottuk a betegeket aszerint, hogy mely kisagyi lebeny érintett: 1.) csak az elülső lebeny; 2.) csak a hátsó lebeny; 3.) mindkét lebeny. A tremorparaméterek nem különböztek a három csoportban.

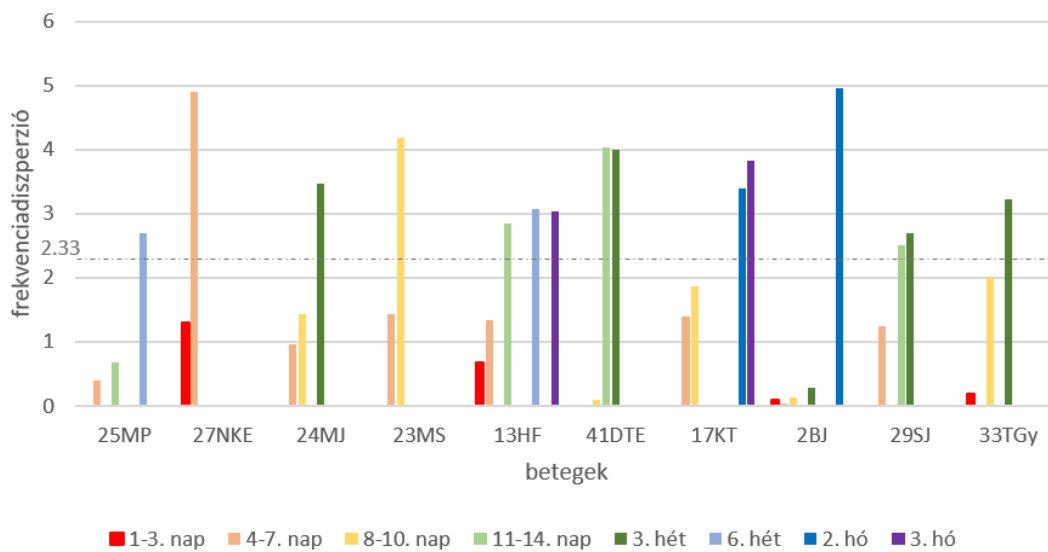
A betegek kb. 30%-ában (11/34) a lézió az agytörzset is érintette. Az agytörzset is érintő léziók esetén ugyanazokat a tremormintázatokat észleltük, mint a kizárólag a cerebellumot érintő lézióknál: alacsony frekvenciájú tremort és magas intenzitású-normofrekvenciájú tremort regisztráltunk. A statisztikai elemzések azonban arra világítottak rá, hogy az agytörzset is érintő léziókban a tremorintenzitás szignifikánsan magasabb volt PT-ban ($t(13) = -2,69$; $p = 0,01$); a középfrekvencia ($t(11) = 2,41$; $p = 0,03$) és a frekvenciadiszperzió ($t(12) = 2,32$; $p = 0,03$) szignifikánsan alacsonyabb volt IT-ban; az 0,90-3,00 Hz frekvenciatartomány relatív teljesítménye szignifikánsan magasabb volt IT-ban ($t(12) = -2,21$; $p = 0,04$), mint a cerebellumot kizárólagosan károsító léziókban. A tremorintenzitás különbsége intenciós helyzetben, míg a frekvenciaparaméterek különbsége poszturális helyzetben nem érte el a szignifikancia határát.

4.1.5. A cerebelláris tremor gyógyulásának időbeli jellemzői

Tíz kóros tremorral rendelkező akut agyi infarktusból szenvedő betegnél (az akut agyi infarktusos betegek 35,71%-a, az összes kóros tremoros beteg 31,25%-a) végeztünk utánkövetéses méréseket, amíg a patológiás tremoruk megszűnt. A frekvenciadiszperzió és a középfrekvencia növekedését használtuk a tremorgyógyulás fő indikátorának. A 12. ábrán egy reprezentatív példán keresztül mutatjuk be a KF és FD fokozatos emelkedését. A gyógyulás sebessége különböző volt (legkevesebb 1 hét, legtöbb 8 hét), de a patológiás tremor minden betegnél elmúlt $3,65 \pm 2,66$ hét alatt (13. ábra). Nem volt korreláció a gyógyulás időtartama és a tremorparaméterek, illetve a gyógyulás időtartama és a lézió elhelyezkedése, illetve mérete között.



12. ábra A frekvenciadiszperzió és középfrekvencia időbeli változása egy akut cerebelláris infarktuson átesett beteg esetében. a. A tremor teljesítményspektruma tünetkezdét után 4 nappal. b. A tremor teljesítményspektruma a tünetkezdét után 10 nappal. c. A tremor teljesítményspektruma a tünetkezdét után 21 nappal. A folytonos fekete vonal a középfrekvenciát, a piros folytonos vonal a csúcsfrekvenciát jelöli. A szaggatott vonal és a középfrekvenciát jelölő fekete folytonos vonal közti távolság adja meg a frekvenciadiszperziót.



13. ábra. Az intenciós tremor gyógyulása 10 akut cerebelláris infarktuson átesett betegnél. Utánkövetéses tremormérést végeztünk 10 akut cerebelláris infarktuson átesett betegnél. Az utánkövetés folyamán a frekvenciadiszerzió fokozatosan növekedett. A frekvenciadiszerzió növekedését használtuk a tremorgyógyulás indikátoraként. A szaggatott vonal jelöli a frekvenciadiszerzió normális tartományának alsó határértéket intenciós helyzetben. A különböző színek az utánkövetéses mérések más-más időpontját jelzik. Az eredményeink szerint az intenciós tremor a cerebelláris lézió kialakulása után 1-8 héten belül meggyógyul. Az akut vaszkuláris léziók által okozott poszturális tremor gyógyulása ehhez hasonló volt.

4.2. A lamotrigin által okozott tremor vizsgálata

Tremormérést mindkét kézen végeztünk, de – tekintettel arra, hogy a domináns és szubdomináns oldal között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség – csak a domináns oldal eredményeit mutatjuk be. Két beteget kellett kizárnunk: az egyiket enyhe mentális retardáció miatt, a másikat azért, mert a tremora a LTG-monoterápia elkezdésénél jóval korábban megjelent (20 év fenitoin kezelést követően). Így a továbbiakban 28 betegre vonatkoznak az adataink. 25/28 beteg és 26/30 kontroll személy jobbkezes volt, míg 3 beteg, illetve 4 kontroll személy volt balkezes. A betegek klinikai adatait a 8. táblázatban közöljük.

Tíz beteg jelezte (35,71%), hogy alkalmanként észlelt felső végtagi tremort, egyetlen beteg észlelt fejtremort és felső végtagi myoclonust (3,57%). Az említett 10 beteg közül a felső végtagi tremorok csak három esetben (10,71%) akadályozták a beteget mindennapi tevékenységeiben (evésben, hangszeres játékban) és egyetlen beteg (3,57%) akarta abbahagyni a LTG-kezelést a felső végtagi tremora miatt, mely a kezelés megkezdése után három hónappal kezdődött.

8. táblázat: A lamotrigin monoterápiás betegek klinikai adatai

| Klinikai jellemzők | | Betegek | |
|---|-----------|--|----------------------|
| A LTG-kezelés időtartama (átlag és min-max tartomány) | | 6 év (0,17-19,00) | |
| LTG napi dózis | | 200 mg (150-400) | |
| LTG -szérumszint | | 17,20 μ mol/L (7,10-53,00) | |
| A rohamok gyakorisága | | 0/év (0-2) | |
| Az epilepsziabetegség diagnózisától eltelt idő | | 8 év (1-26) | |
| Az epilepszia típusa | | 16 betegnél generalizált indulású motoros roham 10 betegnél fokális indulású roham, tudati alterációval 2 betegnél meghatározatlan rohamtípus | |
| MR-lelet | | 12 betegnél negatív MR-lelet 11 betegnél hippocampus-eltérések 2 betegnél fronto-basalis DVA 2 betegnél nem készült MR-vizsgálat | |
| A LTG-kezelés előtt szedett AEDs | | 2 betegnél levetiracetam 1 betegnél fenitoin 4 betegnél carbamazepin 7 betegnél valproát 2 betegnél clobazam 1 betegnél topiramat 1 betegnél oxcarbazepin 11 beteg nem szedett korábban más AED-t | |
| Életkor (átlag \pm szórás) | | Betegek | Kontrollok |
| | | 38,06 \pm 13,56 év | 33,06 \pm 10,71 év |
| Kezesség | jobbkezes | 25 | 26 |
| | balkezes | 3 | 4 |

A klinikai vizsgálat egyetlen betegnél sem mutatott nyugalmi tremort. Három betegnél mind poszturális, mind intenciós tremort észleltünk (10,71%), míg egy betegnél (3,57%) csak poszturális tremort találtunk. A Fahn-Tolosa Marin skála A részét használva a tremor súlyosságát 2-3 pontra értékeltük annál a három betegnél (10,71%), aki szubjektíven is

úgy vélte, hogy a tremor korlátozza a hétköznapi tevékenységeiben. A többi betegnél a tremor súlyosságát 0-1 pontra értékeltük.

Az objektív tremorvizsgálat patológiás akciós tremort igazolt 7 betegnél (25,00%). Kóros nyugalmi tremort egyetlen betegnél sem találtunk. Három beteg (10,71%) esetében kizárólag az intenciós tremor volt kóros. 4 beteg (14,28%) esetében patológiás poszturális és intenciós tremort mutattunk ki. Tekintettel arra, hogy a nyitott és csukott szemmel mért poszturális tremoradatok között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség, csak a csukott szemmel mért poszturális tremor adatait részletezzük a továbbiakban.

Kétoldali, patológiás felső végtagi tremort regisztráltunk 7 betegnél (25,00%), normális KF értékkel poszturális ($8,42 \pm 0,80$ Hz) és intenciós ($8,07 \pm 1,17$ Hz) helyzetben. Az átlagos frekvenciadiszperzió alacsony, de a referenciatartományon belül volt poszturális helyzetben ($3,13 \pm 1,45$ Hz), míg alacsonyabb volt intenciós helyzetben ($1,76 \pm 0,39$ Hz). A FD szórása több mint 1 Hz-es csökkenést mutatott intenciós helyzetben (0,39 Hz) a poszturálishoz képest (1,45 Hz) (14. ábra). Az átlagos TI enyhén emelkedett volt PT-ban, de nem érte el a kórosság határát ($0,27 \pm 0,05$ m/s²). IT-ban azonban kórosan emelkedett volt a TI ($0,37 \pm 0,05$ m/s²) (9. táblázat).

9. táblázat. A LTG-kezelt betegek mérési eredményei patológiás és fiziológiás tremor esetén

| Mérési helyzet | Tremor-paraméterek | Patológiás tremoros LTG-kezelt betegek | Fiziológiás tremoros LTG-kezelt betegek | Kontrollok |
|--|-----------------------|--|---|--------------------|
| Nyugalmi tremor | TI (m/s^2) | $0,08 \pm 0,01$ | $0,07 \pm 0,02$ | $0,06 \pm 0,01$ |
| | KF (Hz) | $13,44 \pm 2,26$ | $12,74 \pm 2,57$ | $13,99 \pm 1,50$ |
| | FD (Hz) | $7,34 \pm 0,84$ | $6,83 \pm 1,27$ | $6,91 \pm 1,49$ |
| Poszturális tremor | TI (m/s^2) | $0,27 \pm 0,05$ | $0,19 \pm 0,03$ | $0,18 \pm 0,03$ |
| | KF (Hz) | $8,42 \pm 0,80$ | $7,74 \pm 1,67$ | $4,59 \pm 0,82$ |
| | FD (Hz) | $3,13 \pm 1,45$ | $4,65 \pm 0,93$ | $7,19 \pm 1,63$ |
| Intenciós tremor | TI (m/s^2) | $0,37 \pm 0,05$ | $0,23 \pm 0,04$ | $0,19 \pm 0,05$ |
| | KF (Hz) | $8,07 \pm 1,17$ | $8,49 \pm 1,43$ | $4,52 \pm 0,91$ |
| | FD (Hz) | $1,76 \pm 0,39$ | $5,02 \pm 0,84$ | $7,37 \pm 1,38$ |
| Az ujjdobolás szabályossága (ms) | | $47,33 \pm 27,41$ | $47,40 \pm 28,50$ | $45,81 \pm 15,98$ |
| Az ujjdobolás maximális követési frekvenciája (Hz) | | $5,68 \pm 1,44$ | $5,77 \pm 1,19$ | $6,08 \pm 0,68$ |
| A pronáció-szupináció szabályossága (ms) | | $75,22 \pm 42,15$ | $45,45 \pm 23,89$ | $50,84 \pm 19,82$ |
| A pronáció-szupináció maximális követési frekvenciája (Hz) | | $4,80 \pm 0,69$ | $4,98 \pm 1,02$ | $5,21 \pm 0,64$ |
| Reakcióidő (ms) | | $224,29 \pm 37,18$ | $209,96 \pm 29,8$ | $217,80 \pm 37,92$ |

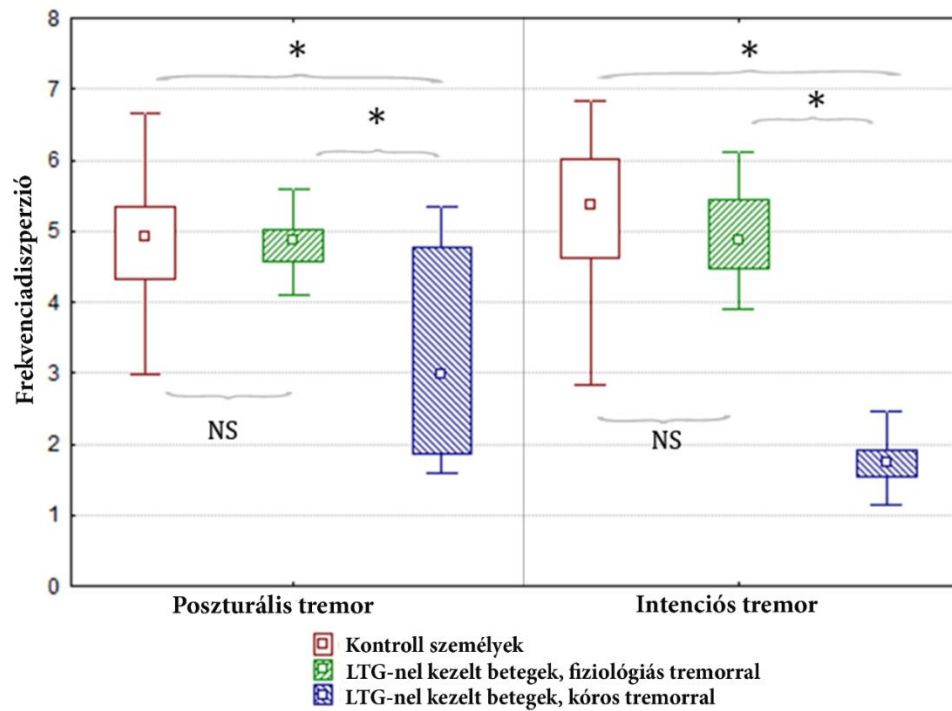
A pirossal jelölt értékek mutattak szignifikáns különbséget a kontroll csoporthoz képest.

A LTG-kezelt betegek 75%-ában (21 beteg) fiziológiás tremort regisztráltunk. Az összes tremorparaméter a normális tartományban volt.

A pronáció-szupináció és ujjdobolás egyetlen betegnél sem volt kóros.

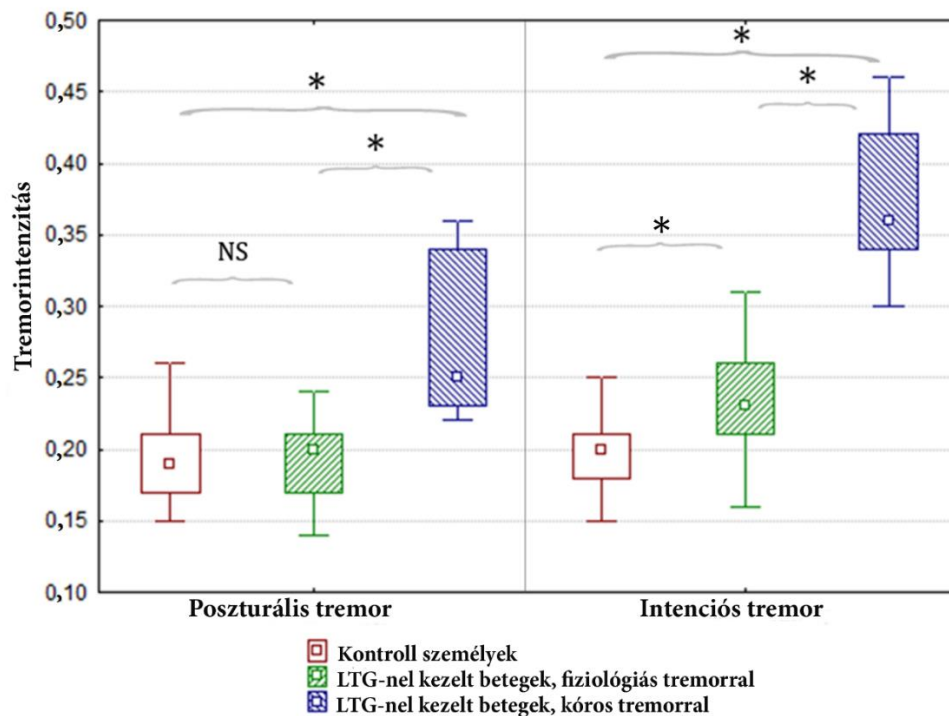
A reakcióidő minden betegnél normális volt.

A vizsgálati személyeket három csoportra osztottuk: a) LTG-kezelt betegek patológiás tremorral; b) LTG-kezelt betegek fiziológiás tremorral és c) kontrollok. E három csoport poszturális és intenciós helyzetben mért tremorparamétereit hasonlítottuk össze. A KF nem különbözött a csoportok között, azonban a TI és FD szignifikáns különbséget mutatott: PT TI ($H(2; 55) = 15,95$; $p = 0,003$) (15. ábra.), PT FD ($F(2; 51) = 15,42$; $p < 0,001$) (14. ábra.), IT TI ($F(2; 55) = 70,93$; $p < 0,001$) (15. ábra.), IT FD ($F(2; 55) = 46,93$; $p < 0,001$) (14. ábra.).



14. ábra. A frekvenciadiszperzió alakulása a LTG-kezelt betegekben és kontrollokban. A frekvenciadiszperzió szignifikánsan különbözött a három csoport között. A kóros tremorral rendelkező LTG-kezelt betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a frekvenciadiszperzió a LTG-kezelt fiziológiás tremoros betegekhez és a kontrollokhoz képest mind poszturális, mind intenciós helyzetben. * - $p < 0,05$, azaz a különbség statisztikailag szignifikáns; NS – $p > 0,05$, azaz nem szignifikáns a különbség.

A post-hoc tesztek megmutatták, hogy a szignifikáns különbség a LTG-kezelt patológiás tremoros és a LTG-kezelt fiziológiás tremoros csoport között volt, hasonlóképpen a LTG-kezelt patológiás tremoros és a kontrollcsoport között. Azaz a LTG-kezelt fiziológiás tremoros csoport nem különbözött a kontrollcsoporttól. Jóllehet, az intenciós helyzetben mért tremorintenzitás (IT TI) a LTG-kezelt fiziológiás tremoros csoportban is szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollcsoportban ($p=0,009$).



15. ábra. A tremorintenzitás alakulása a LTG-nel kezelt betegekben és kontroll személyekben. Fiziológias tremorral rendelkező LTG-kezelt betegeket, kóros tremorral rendelkező LTG-kezelt betegeket és kontrollokat hasonlítottunk össze. A tremorintenzitás szignifikánsan különbözött a három csoport között. A post-hoc tesztek azt mutatták, hogy poszturális helyzetben a LTG-kezelt, kóros tremoros betegek tremorintenzitása szignifikánsan magasabb a LTG-kezelt fiziológias tremoros betegekhez és a kontrollokhoz viszonyítva. Azonban a LTG-kezelt fiziológias tremoros betegek és a kontrollcsoport között nincs szignifikáns különbség a tremorintenzitásban. Ezzel szemben intenciós helyzetben az utóbbi két csoport között is szignifikáns különbséget találtunk a tremorintenzitás tekintetében.

Azt vizsgáltuk, hogy a betegeink klinikai adatai hogyan befolyásolják a tremor megjelenését. T-teszt révén összehasonlítottuk a tremoros és nem tremoros betegcsoportot. A LTG-kezelt patológiás tremoros és a LTG-kezelt fiziológias tremoros betegek között nem találtunk szignifikáns különbséget életkor, LTG szérumszint, LTG-dózis és a LTG-kezelés időtartama tekintetében. Egyetlen betegnél sem mértünk toxikus

LTG-szérumszintet. Nem találtunk erős korrelációt a tremorparaméterek alakulása és a LTG-szérumszint, LTG-kezelés időtartama, illetve az életkor között.

A logisztikus regressziós elemzésünk azt igazolta, hogy a vizsgált tényezők közül a LTG-szérumszint befolyásolta leginkább a tremor megjelenését. 1 $\mu\text{mol/L}$ -es LTG-szérumszint emelkedés 1,32-szeresen emelte annak az esélyét, hogy kóros tremor alakuljon ki a LTG-kezelt betegekben (10. táblázat). A modell a nem tremoros esetek 100%-át helyesen predikálta, a kóros tremoros eseteknek azonban csak 60%-át jósolta meg helyesen.

10. táblázat: A logisztikus regresszió eredményei

| Változó | Esélyhányados | Konfidencia-intervallum |
|--------------------------|---------------|-------------------------|
| LTG-szérumszint | 1,32 | 0,96 – 1,81 |
| Életkor | 1,04 | 0,86 – 1,26 |
| A LTG-kezelés időtartama | 1,17 | 0,81 – 1,69 |
| LTG-dózis | 0,98 | 0,94 – 1,02 |

A kontingenciatáblák nem mutattak összefüggést az epilepszia típusa és a patológiás tremor megjelenése között, a LTG előtt alkalmazott AEDs jelenléte és a kóros tremor megjelenése, valamint az MR-pozitivitás és a kóros tremor megjelenése között.

5. Megbeszélés

5.1. A tremor vizsgálata fokális cerebelláris léziókban

Tudomásunk szerint elsőként írtuk le a tremor kvantitatív paramétereit MR-rel igazolt fokális cerebelláris léziókban.

Az 1998-as tremorról kiadott egységes szakmai irányelvekben 5 Hz alatti frekvenciájú tremorként definiálják a cerebelláris tremort, de nem hivatkoznak egyetlen neurofiziológiai vizsgálatra sem (sem humán, sem állatkísérletes tanulmányra), amelyben a cerebelláris tremor frekvenciáját megmérték volna. Valószínűleg állatkísérletes eredmények alapján fogalmazták meg a definíciót. A 2018-as irányelvek szerint a cerebelláris léziók által okozott tremor és az intenciós tremor fogalma egybe olvadt (Bhatia *et al.*, 2018). Jóllehet, Holmes óta ismert, hogy cerebelláris léziókban poszturális tremor is megjelenhet (Holmes, 1922). A 2018-as definíció sem hivatkozik egyetlen vizsgálatra sem a cerebellum szerkezeti károsodásaiban megjelenő tremorról. Jóllehet, a témával kapcsolatos humán eredmények nagy része esettanulmány. Nem találtunk az irodalomban szisztematikus neurofiziológiai tanulmányt, amely a cerebellum fokális léziói által okozott tremort vizsgálta volna.

Vizsgálatunk kvantitatív adatokkal igazolja, hogy a cerebelláris léziók mind intenciós, mind poszturális tremort okozhatnak, nyugalmi tremort azonban nem (ahogyan azt korábban is gondolták) (Deuschl *et al.*, 1998). Betegeinknél a poszturális és intenciós tremor kvantitatív paramétereai hasonlóak voltak.

Az intenciós tremort gyakori klinikai tünetnek tartjuk cerebelláris léziókban. Ezzel szemben az általunk vizsgált betegeknek csak 20%-ában észleltünk tremort ágy melletti klinikai vizsgálattal. Az akcelerometriás méréseink a vizsgált betegek 50%-ában mutattak ki kóros tremort, tehát a klinikai vizsgálat a kóros tremorral rendelkező betegek 30%-át nem azonosította. Ez rávilágít a kvantitatív mérések fontosságára. A kvantitatív tremorregisztrálásra nemcsak a pontos diagnózishoz van szükség, hanem a patofiziológiai háttér jobb megértéséhez is.

Vizsgálatunkban kizárólag akcelerometriát alkalmaztunk, párhuzamos EMG-regisztrátumok nélkül. Az akcelerometria egyszerű, megbízható technika a tremorvizsgálathoz. Mind lineáris (a gyorsulás négyzetes átlaga), mind non-lineáris

(fraktálelemzés, entrópia) elemzési módszereket sikeresen alkalmaztak akcelerometriás regisztrátumokon (Kovacs *et al.*, 2006; Meigal *et al.*, 2012). Újabb vizsgálatok az akcelerometriát az EMG-nél is alkalmasabbnak tartják a tremor időbeli változékonyságának felmérésére pl. a tremor stabilitás index meghatározásához (di Biase *et al.*, 2017). Az akcelerometriás adatok szorosan korrelálnak a klinimetriai skálák eredményeivel mind ET-ban (Xu *et al.*, 2016), mind Parkinson-kórban (Papapetropoulos *et al.*, 2010).

A cerebelláris tremor kvantitatív paramétereinek vizsgálatához azokat a tremorparamétereket használtuk, amelyeket korábban ET-ban és PK-ban már meghatároztak: tremorintenzitás, csúcsfrekvencia, középfrekvencia, frekvenciadiszperzió (Beuter and Edwards, 1999; Farkas *et al.*, 2006).

Korábban az akcelerometriával és EMG-vel végzett vizsgálatokban a tremor idősorokból kiszűrték a 2 Hz alatti frekvenciákat, hogy megtisztítsák az adatokat a fiziológiás välloszcillációból származó artefaktumoktól, melynek sajátfrekvenciája 2-3 Hz körül van (Elble, 1996; Despres *et al.*, 2005). Ez a gyakorlat lehetetlenné tette a 2 Hz-nél alacsonyabb fiziológiás és patológiás komponensek detektálását. Mi nem alkalmaztuk az említett szűrést, így regisztrálni tudtuk a 2 Hz-nél alacsonyabb frekvenciatartomány teljesítményét mind a cerebelláris lézióval rendelkező betegekben, mind a kontrollokban. Méréseink azt mutatták, hogy a kóros tremorral rendelkező betegekben az alacsony frekvenciatartomány (0,90-3,00 Hz) relatív teljesítménye szignifikánsan magasabb volt, mint fiziológiás tremorban. Ennek köszönhetően a középfrekvencia az alacsony frekvenciatartomány felé tolódott el, így a közép- és csúcsfrekvencia átfedte egymást. A közép- és csúcsfrekvencia átfedése a patológiás tremor újabb ismérve volt, ami a jövőben is használható a patológiás és fiziológiás tremor elkülönítésére.

A fenti megfigyelés bizonyítja az általunk bevezetett paraméter, az alacsony frekvenciatartomány (0,90-3,00 Hz) relatív teljesítményének diagnosztikus értékét. Eredményeink alapján fiziológiás tremorban az alacsony frekvenciatartomány relatív teljesítménye 20%-nál alacsonyabb, míg cerebelláris tremorban 55%-nál magasabb. Ezzel összefüggésben a frekvenciadiszperzió fiziológiás tremorban 4 Hz fölött volt, míg cerebelláris tremorban 2 Hz alatt. Ismert, hogy a frekvenciadiszperzió alacsony a kóros tremorokban, pl. PK-ban vagy ET-ban (Beuter and Edwards, 1999; Farkas *et al.*, 2010),

de a cerebelláris tremor frekvenciadiszperzióját máig nem ismertük. Vizsgálatunk igazolja, hogy a 2 Hz-nél alacsonyabb frekvenciadiszperzió a kórosság biztos jele cerebelláris károsodásban. A fenti paraméterek klinikai felhasználhatóságát és validitását a tremorgyógyulással kapcsolatos megfigyeléseink is bizonyítják. Utánkövetéses méréseink során a középfrekvencia (6,00 Hz fölé) és a frekvenciadiszperzió (2,33 Hz fölé) fokozatosan emelkedett a normális tartományba.

Elsőként határoztuk meg emberben a cerebelláris tremor frekvenciáját, morfológiailag igazolt cerebelláris lézióval rendelkező betegekben. A cerebelláris tremor frekvenciája 3 Hz-nél alacsonyabb volt (poszturálisan $2,38 \pm 0,88$ Hz, valamint intenciós helyzetben $2,91 \pm 0,95$ Hz) a betegek 78%-ában. A betegek 22%-ában magas tremorintenzitású, normofrekvenciájú tremort mértünk (poszturálisan $8,66 \pm 1,67$ Hz, valamint intenciós helyzetben $8,90 \pm 1,30$ Hz). A magas intenzitású-normofrekvenciájú tremort kórosnak tekintettük, hiszen a tremorintenzitás csak a lézióval ipszilaterálisan volt emelkedett. Korábban is közöltek már 5 Hz-nél magasabb középfrekvenciájú cerebelláris tremort (Cole *et al.*, 1988; Milanov, 2001). Ezt a tremortípust nem tudtuk specifikus lokalizációval társítani. További következtetéseket nem vonhatunk le, mivel normalizálást lehetővé tevő MR-szekvencia nem minden betegünkénél volt elérhető.

Feltételezzük, hogy az alacsony frekvenciájú és a magas intenzitású normofrekvenciájú tremortípus valószínűleg két külön entitás, különböző patomechanizmussal. Az alacsony frekvenciájú tremor vélhetően a magas frekvenciájú komponensek hiánya révén jön létre. Így lehet az alacsony frekvenciájú tremorkomponensek relatív teljesítménye nagyon magas, anélkül, hogy a tremorintenzitás jelentősen megemelkedne. Az AFT középfrekvenciája 2-3 Hz, ami hasonló a fiziológiás válloszcilláció sajátfrekvenciájához (Elble, 1996). A disztális ízületek sajátfrekvenciája sokkal magasabb (pl. az ujjakban 17-20 Hz) (Elble, 1996). Az általunk regisztrált tremorok teljesítményspektrumából hiányoztak a disztális ízületekre jellemző magas frekvenciájú tremorkomponensek. Holmes is valószínűleg ehhez hasonló jelenséget figyelt meg. Leírása szerint a lézióval megegyező oldalon a felső végtag fiziológiás finom vibrációja megszűnt, a végtag „stabilabb” lett (Holmes, 1922). A MINFT valószínűleg mesencephalon lézió következménye, bár ezt nem tudjuk bizonyítani az alacsony elemszám miatt.

Elsőként alkottuk meg a cerebelláris fokális károsodásokra vonatkozó lézió-tremor térképet. Nem találtunk összefüggést a lézió mérete vagy lokalizációja és a patológias tremor jelenléte között. A kétoldali léziók (az oedema terjedt át az ellenoldalra) nem okoztak magasabb tremorintenzitást vagy alacsonyabb frekvenciadiszperziót, mint az egyoldaliak, azaz az ellenoldalra áttérjedő oedema nem okozott tremort. Arra számítottunk, hogy a nucleus dentatus vagy interpositus érintő léziók szignifikánsan befolyásolják a tremorparamétereket, hiszen a cerebelláris tremort (is) a DRT károsodásával magyarázták. A korábbi feltevésekkel ellentétben, nem találtunk szignifikáns különbséget a tremorparaméterekben a mély cerebelláris magvakat érintő és megkímélő léziók közt. Korábbi megfigyelések szerint az ataxia tekintetében ugyanígy nem volt összefüggés a cerebelláris mély magvak érintettségével (Schmahmann *et al.*, 2009).

A tremorintenzitás következetesen emelkedett volt az I-IV, V és VI lobulusokat érintő léziókban. Ez az eredmény egybecseng a lézió-tünet térképezések korábbi eredményeivel, miszerint az elülső lebenyben és a VI-os lobulusban van egy felső végtagot reprezentáló szomatotópiás mező (Wolfgang *et al.*, 2001; Schlerf *et al.*, 2010; Stoodley and Schmahmann, 2010). A VI-os lobulus érintettsége csak intenciós helyzetben függött össze a tremorintenzitás emelkedésével. Ezt azzal magyarázhatjuk, hogy a VI-os lobulus a kognitív feladatokért felelős (Schlerf *et al.*, 2010), és a frontális kapcsolatain révén a figyelmi feladatokban vesz részt, amelyek szükségesek az intenciós helyzet fenntartásához.

Az agytörzsi érintettség volt az egyetlen morfológiai tényező, amely a tremor frekvenciaparamétereit következetesen befolyásolta (csökkent középfrekvencia és frekvenciadiszperzió, emelkedett relatív teljesítmény az alacsony frekvenciájú komponensekben). Az agytörzsön belül a léziók lokalizációját a standard MR-jellegzetességek alapján határoztuk meg, hiszen a SUIIT atlaszt a cerebellumra optimalizálták. Azonban munkacsoportunk vizuális elemzése alapján az alacsony frekvenciájú tremor az alsó agytörzsi léziókban jelent meg (az oliva inferiort érintő léziókban), míg a magas intenzitású-normofrekvenciájú tremor a felső agytörzs érintettsége esetén. Az agytörzs szerepe a tremorgenezisben máig vitatott (Louis and Lenka, 2017). Vizsgálatunk egyik limitációja, hogy a SUIIT atlasz nem képes az agytörzsi struktúrák differenciálására. Ezért nem tudunk nyilatkozni a tremorparaméterek és az

érintett agytörzsi struktúrák összefüggéseiről. További, DTI-mérésekkel kiegészített vizsgálatok szükségesek, hogy az egyes cerebelláris pedunculusok és agytörzsi szerkezetek szerepét meg tudjuk állapítani.

A cerebellum és a basalis ganglionok közötti kapcsolat a tremorgenezis egyik kulcseleme lehet (Hoshi *et al.*, 2005; Bostan and Strick, 2010). Felmerült annak a lehetősége is, hogy a cerebellum számos neurodegeneratív betegség patomechanizmusában részt vesz, pl. Parkinson-kórban (Timmermann *et al.*, 2002), hiszen a nyugalmi tremor során is fokozódik a cerebellum aktivitása. Azt is feltételezik, hogy ez a fokozott aktivitás kompenzáló jelenség, a basalis ganglionok csökkent aktivitását pótolhatja (Wu and Hallett, 2013). Ismert tény, hogy a ritmustartás zavara (a tremor is felfogható ütemezési zavarként, pl. a cél megközelítésének ütemezési zavara ~ intenciós tremor) a basalis ganglionok működészavarából is adódhat. A basalis ganglionok szerepét bizonyították olyan neurodegeneratív betegségek patomechanizmusában, amelyek közismerten a cerebellumot is érintik pl. spinocerebelláris ataxiákban (Bares *et al.*, 2011; Lungu *et al.*, 2016).

Kvantitatív adataink azt igazolják, hogy a cerebelláris tremort nem egyetlen idegrendszeri szerkezet, hanem egy hálózat generálja. Erre utal az, hogy az agytörzs érintettsége esetén a tremorparaméterek szignifikánsan kórosabbak voltak, hiszen az agytörzs teremt kapcsolatot a cerebellum és a subthalamikus mag, valamint a cerebellum és a thalamus között. Mind a STN, mind a thalamus a tremorgenerátor hálózat fontos elemei. Jelen vizsgálatunk nem terjedt ki a cerebellum és agytörzs/a basalis ganglionok kapcsolatrendszerének strukturális vizsgálatára (azaz nem végeztünk DTI méréseket), de rávilágít ezek fontosságára a jövőbeli kutatásokban. Tekintettel arra, hogy fMRI vizsgálatokat sem állt módunkban végezni, nem ismerjük, hogy az általunk vizsgált betegekben milyen funkcionális változások mehettek végbe a basalis ganglionok-thalamus-motoros kéreg hálózatban. Nem kizárt, hogy a basalis ganglionokban létrejöhetnek kompenzáló mechanizmusok, amelyek révén a cerebelláris tremor meggyógyulhat akut léziók után.

Elsőként igazoltuk kvantitatív utánkövetéses mérésekkel, hogy a cerebelláris tremor 8 héten belül (átlagosan $3,65 \pm 2,66$ hét alatt) meggyógyult akut fokális cerebelláris léziók után. Feltehetően ennek a spontán gyógyulási folyamatnak köszönhető, hogy krónikus

ischaemiás léziók esetén nem találtunk patológiás tremort. A gyógyulás időbeli jellemzői a cerebelláris ataxiára vonatkozó korábbi eredményekkel megegyeznek (Konczak *et al.*, 2010). A gyógyulás mechanizmusa ismeretlen. Egy DTI vizsgálat bemutatta, hogy a fehérállományi szerkezetek teljes újraépülésre képesek műtéti beavatkozás után gyerekekben (Kim *et al.*, 2014). Az ezzel kapcsolatos egyéb hipotézisek – szerkezeti redundancia, cerebelláris rezerv (Kakei *et al.*, 2018) – további bizonyítást igényelnek.

A cerebellum számos neurodegeneratív betegségben érintett. Az ET-ban vagy a cerebelláris típusú multisisztémás atrófiában (MSA-C) jelentkező tremor folyamatosan progrediál (Kaindlstorfer *et al.*, 2013; Gironell *et al.*, 2015). Ezzel szemben akut ischaemiás cerebelláris léziókban a tremor spontán meggyógyul. További lényegi különbségek vannak a fokális léziókban és a neurodegeneratív betegségekben jelentkező tremor között: az ET kétoldali akciós tremor (Bhatia *et al.*, 2018), 5-9 Hz közötti csúcsfrekvenciával (Louis and Pullman, 2001; Zhang *et al.*, 2017), míg az akut cerebelláris tremor csak a lézióval ipszilaterálisan van jelen és alacsonyabb a csúcsfrekvenciája (3 Hz alatti). Az MSA-C-ben megjelenő tremor is kétoldali és irreguláris. Többnyire akciós tremor, de a betegek egyharmadában nyugalomban is megjelenhet (Kaindlstorfer *et al.*, 2013; Fanciulli and Wenning, 2015). A mi vizsgálatunkban a fokális cerebelláris léziók egyetlen betegnél sem okoztak nyugalmi tremort. A fenti különbségek azt támasztják alá, hogy a fokális léziók és a neurodegeneratív betegségek patomechanizmusa alapjaiban különbözik: a neurodegeneratív betegségekben hiányzik a hálózati plaszticitás.

5.2. A lamotrigin által okozott tremor vizsgálata

Tudomásunk szerint ez az első kvantitatív vizsgálat a lamotrigin indukálta tremor prevalenciájáról és neurofiziológiai paramétereiről epilepsziás betegekben.

Az akcelerometriás mérések a betegek 25,00%-ában detektáltak patológiás tremort, ami magasabb prevalenciát jelent a korábban közölt, klinikai vizsgálatra támaszkodó adatoknál: 4,00%-tól (Morgan and Sethi, 2005) 10,00%-ig (DrugBank, 2019). Csak három beteg (10,71%) érezte úgy, hogy a tremor jelentősen rontja az életminőségét, a korábbi prevalencia adatokkal összhangban (DrugBank, 2019). A klinikai vizsgálat négy

betegnél igazolt kóros tremort (14,28%). A fentiek alapján kvantitatív tremormérésre van szükség a lamotrigin-által okozott kóros tremor korai felismeréséhez.

A lamotrigin-tremor középfrekvenciája hasonló volt a fiziológias tremoréhoz. A frekvenciadiszperzió szignifikánsan alacsonyabb volt, mint fiziológias tremorban, mind poszturális, mind intenciós helyzetben. Bár a különbség statisztikailag szignifikáns volt poszturális helyzetben is, a frekvenciadiszperzió csak intenciós helyzetben volt kóros. A tremorintenzitás hasonló eltéréseket mutatott: szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollokban, mind poszturális, mind intenciós helyzetben, de kóros értékeket csak intenciós helyzetben ért el. Sőt, intenciós helyzetben szignifikánsan magasabb volt a kontrollokhoz képest abban a LTG-kezelt csoportban is, ahol a középfrekvencia és frekvenciadiszperzió normális volt. A fenti tremorparaméterek azt mutatják, hogy a lamotrigin patológiás intenciós tremort okoz, mely poszturális helyzetben enyhébb formában jelentkezik.

A lamotrigin-tremor patomechanizmusa nem ismert. Mivel a LTG főként Na-csatornák révén gátolja a preszinaptikus glutamát-felszabadulást, membránstabilizátorként viselkedik. Emiatt várható lenne, hogy csökkenti a tremorintenzitást/gátolja a tremor kialakulását. Az eredményeink azonban nem támasztják alá ezt a hipotézist. A LTG nem vagy csak minimálisan befolyásolja a GABAerg útvonalakat, az eredményeink további bizonyítéknak szolgálnak a tremorgenézis GABAerg elmélete ellen. Tekintettel arra, hogy a lamotrigin-tremor főként intenciós, az adataink azt sugallják, hogy a cerebelláris kapcsolatok érintettek lehetnek a kialakulásában.

A cerebelláris tremor megjelenhet intenciós és/vagy poszturális helyzetben (Holmes, 1922; Kovacs *et al.*, 2019). A fokális cerebelláris léziók esetén főleg alacsony frekvenciájú tremort mértek mind állatkísérletekben (Brooks *et al.*, 1973; Poirier *et al.*, 1974), mind humánban (Kovács *et al.*, 2019), de magas frekvenciájú tremort is közöltek (Cole *et al.*, 1988; Kovács *et al.*, 2019). A nem-fokális, degeneratív jellegű cerebelláris betegségek, pl. az ET, magas frekvenciájú tremorként jelentkeznek. Az ET-t a cerebellum neurodegeneratív elváltozásaival hozták összefüggésbe (Louis and Vonsattel, 2008; Shill *et al.*, 2008; Nicoletti *et al.*, 2010; Broersma *et al.*, 2016).

Számos cerebelláris tünetet – nystagmus, ataxia, vertigo, tremor – jelentettek mint gyógyszer mellékhatást, valproát és lamotrigin hosszútávú együttes alkalmazása esetén.

Bár a szérumszinteket nem említik, feltételezhető, hogy ezek a tünetek toxikus szérumszint mellett jelentkeztek, ugyanis 25-50 mg-os LTG-dóziscsökkentés után megszűntek (Moreira *et al.*, 2007). Ismert, hogy a glutamát szükséges az oligodendrocyták proliferációjához és differenciálódásához a cerebellum fejlődése során (Yuan *et al.*, 1998). Az is ismert, hogy a glutamát – nagy mennyiségű felszabadulás esetén – apoptotikus sejthalálhoz vezet (excitotoxicitás) (McDonald *et al.*, 1998), és a frontális kéreg remodellingjét, térfogatcsökkenését okozza (Musazzi *et al.*, 2011). Feltehető, hogy a LTG – hatásmechanizmusából adódóan, miszerint csökkenti a glutamátfelszabadulást – megvédi a Purkinje-sejteket az excitotoxicitástól. Mégis egy bipoláris betegekben végzett tanulmányban a LTG kezelés után (200 mg/nap 12 hétig alkalmazva) csökkent a cerebellum, az amygdala és a nucleus accumbens térfogata. A térfogatcsökkenés csak azokban a betegekben következett be, akiknél a kezelés hatékony volt (Bauer *et al.*, 2018). Nem ismert, hogy egyes betegeknek miért csökkent, másoknak miért nem csökkent a cerebellum térfogata. Ugyanakkor a lamotrigin nem az egyetlen antiepileptikum, amit összefüggésbe hoztak cerebelláris atrófiával. A fenitoinról ismert, hogy hosszú távú alkalmazása esetén cerebelláris atrófiát okozhat (De Marcos *et al.*, 2003). Mi nem végeztünk volumetriás méréseket, ezért nem tudunk további evidenciát nyújtani a LTG-asszociált cerebelláris volumencsökkenéssel kapcsolatban. Az adataink azt bizonyítják, hogy a LTG által okozott tremor nem toxikus szérumszint következménye volt, ugyanis egyetlen betegnek sem volt toxikus szérumszintje.

Nem találtunk erős korrelációt a tremorparaméterek, illetve a kóros tremor megjelenése és az életkor, a LTG-szérumszint, LTG-dózis, a LTG-kezelés időtartama között. Korábbi vizsgálatok arra mutattak rá, hogy a LTG-nel szembeni intolerancia a szérumszint növekedésével és az életkor előrehaladtával fokozódik (Svoronos *et al.* 2011). A mi vizsgálatunkban nem volt korreláció az életkor és a LTG szérumszint között. Ez valószínűleg az alacsony elemszámmal magyarázható. Az egyéni adatok azt mutatják, hogy sok nem-tremoros betegnek volt magas szérumszintje, és voltak tremoros betegek is alacsony szérumszinttel. Talán ezzel magyarázható, hogy a korrelációs koefficiens nem haladta meg a 0,50-et. A felállított regressziós modell szerint a LTG-szérumszint befolyásolja a legjelentősebben a kóros tremor megjelenését (a LTG-szérumszint, életkor, LTG-dózis, LTG alkalmazás időtartama közül). A modell a kóros tremoros betegek 60%-át helyesen prediktálta. Ugyanakkor ez felveti a kérdést, hogy más tényezők miként

befolyásolják a tolerálhatóságot. A LTG elsősorban glukuronidáció révén metabolizálódik (Cohen *et al.*, 1987). A citokróm P450-nel ellentétben, az uridin-difoszfát-glükuronil-transzferázok (UGT) farmakogenetikája nem ismert (de Wildt *et al.*, 1999). A toleranciabeli interindividuális különbségek a máig nem ismert *UGT* variációk következményei is lehetnek. Ennek bizonyítására további farmakogenetikai vizsgálatok szükségesek.

Tudomásunk szerint ez az első kvantitatív vizsgálat a LTG-kezelt betegek ritmustartási képességéről és reakcióidejéről. A korábbi állatkísérletek azt mutatták, hogy a LTG direkt módon gátolja a tirozin-hidroxilázt a striatumban, és ezáltal gátolja a dopaminszintézist (Vriend *et al.*, 1997). A blepharospasmust – mint LTG-mellékhatást – a LTG-nel asszociált basalis ganglion diszfunkciónak tulajdonították (Verma *et al.*, 1999). Ezzel ellentétben, az MPTP-modell szerint az antiglutamaterg gyógyszerek védik a substantia nigra sejtjeit a károsodástól, és így megakadályozhatják a Parkinson-kór progresszióját (Lange *et al.*, 1997). A mi betegeinknél a pronáció-szupináció és ujjdobolás, valamint a reakcióidő normális volt, és egyetlen betegnek sem volt nyugalmi tremora. Ezek alapján kijelenthetjük, hogy a lamotrigin mint antiglutamaterg gyógyszer nem okoz parkinsonizmust. Adataink azt sugallják, hogy a LTG által indukált tremor patomechanizmusa független a dopaminerg pályarendszerektől.

6. Következtetések

6.1. A tremor vizsgálata fokális cerebelláris léziókban

- 1.) A fokális cerebelláris léziók a betegek 50%-ában okoznak patológiás tremort.
- 2.) A kóros tremor poszturális és intenciós helyzetben jelentkezik, nyugalomban soha.
- 3.) A cerebelláris tremor frekvenciája alacsony (3 Hz-nél alacsonyabb), az amplitúdója rendszerint normális, ezért az ágy melletti betegvizsgálattal csak az esetek 20%-a diagnosztizálható. A cerebelláris tremor intenzitása (amplitúdója) szignifikánsan magasabb intenciós helyzetben, mint poszturális helyzetben. Ez segítheti a klinikai diagnózist.
- 4.) A cerebelláris tremor diagnózisához kvantitatív mérések szükségesek. A kóros tremor azonosításához az alacsony (3 Hz alatti) frekvenciájú tremorkomponensek regisztrálása elengedhetetlen.
- 5.) A kvantitatív paraméterek közül az alacsony frekvenciatartomány relatív teljesítményének fokozódása (25%-nál magasabb), a beszűkült a frekvenciadiszperzió (2-3 Hz-nél kisebb) cerebelláris tremorra utal.
- 6.) Nincs statisztikailag szignifikáns korreláció a lézió mérete és a patológiás tremor megjelenése közt.
- 7.) Nincs statisztikailag szignifikáns korreláció a lézió lokalizációja és a patológiás tremor megjelenése között. Egymást átfedő cerebelláris léziók különböző tremortípusok megjelenését okozhatják.
- 8.) Az agytörzs érintettsége esetén szignifikánsan nagyobb a cerebelláris tremor prevalenciája. Ez arra utal, hogy a cerebellum és az agytörzs egy komplex tremorgenerátor hálózat részei, és együtt szabályozzák a tremor frekvenciáját és intenzitását.
- 9.) Az akut cerebelláris károsodás által kiváltott tremor spontán gyógyul 8 héten belül. A középfrekvencia és frekvenciadiszperzió normalizálódása kvantitatív mérésekkel követhető.

6.2. A lamotrigin általa okozott tremor vizsgálata

- 1.) Az objektív tremorvizsgálataink a lamotriginnel kezelt betegek 25%-ában igazoltak kóros tremort. A lamotrigin-tremor korai felismeréséhez javasolt objektív tremorvizsgálatot végezni.
- 2.) A lamotrigin kezeléssel kapcsolatban kialakuló tremor kóros intenciós tremor. A középfrekvenciája a fiziológiás tremoréval megegyező, a frekvenciadiszperziója azonban csak a fele a normális értéknek.
- 3.) A lamotrigin tremorogén hatásában nagy interindividuális különbségek észlelhetők, melyeket a szérumszint, az életkor, a gyógyszeradag és a gyógyszeresedés időtartama nem magyaráztak.
- 4.) A lamotrigin nem okoz parkinsonos tüneteket. Így az eredményeink azt igazolják, hogy a lamotrigin-tremor a dopaminerg pályarendszerektől függetlenül alakul ki.
- 5.) Eredményeink felvetik annak lehetőségét, hogy a lamotrigin cerebelláris útvonalak révén okozhat kóros intenciós tremort.

7. Összefoglalás

A tremor a leggyakoribb hiperkinetikus mozgászavar. Patomechanizmusa nem tisztázott. A mozgásszabályozásban részt vevő összes struktúrát összefüggésbe hozták a tremor létrejöttével. Ezek közül a cerebellum kiemelt jelentőséget kapott, hiszen esszenciális tremorban bizonyított a funkcionális és neurológiai érintettsége. A cerebellum fokális léziói, valamint a cerebellum egészét érintő toxikus károsodások pl. gyógyszerek szintén okozhatnak tremort. Míg az esszenciális tremor jól ismert entitás, az utóbbi kettőről anekdotikus klinikai közlések vannak csupán. Munkánk során 68 fokális cerebelláris lézióval rendelkező beteg tremorának kvantitatív vizsgálatát végeztük el. 34 beteg esetében meghatároztuk az egyes cerebelláris lobulusok érintettségét, majd a lézió pontos helyével korreláltattuk a tremor neurofiziológiai jellemzőit. 10 beteg esetében utánkövetéses vizsgálatokat végeztünk, és tanulmányoztuk a tremor időbeli alakulását. További 28 lamotriginnel kezelt epilepsziás beteg tremorának kvantitatív elemzését végeztük el. Elsőként írtuk le a fokális cerebelláris léziókban megjelenő tremor neurofiziológiai jellemzőit. Megállapítottuk, hogy a cerebelláris tremor alacsony amplitúdójú centrális kóros tremor, melynek frekvenciája az esetek többségében 2-3 Hz körüli. Ritkán normális frekvenciájú, emelkedett amplitúdójú tremor is kialakulhat. A remegés mindkét esetben aszimmetrikusan, a lézióval azonos oldalon jelenik meg. A jelenlegi szakmai állásfoglalással ellentétben objektív mérésekkel bizonyítottuk, hogy a cerebelláris tremor poszturális helyzetben is megjelenik, nemcsak intenciós helyzetben. Elsőként készítettük el a cerebellum lézió-tremor térképét. A poszturális tremor megjelenésével a mozgásszabályozásban részt vevő I-V lobulusok lézióit hoztuk összefüggésbe. Az intenciós tremor megjelenésével a kognitív folyamatokat is ellátó I-VI lobulusok érintettsége korrelált. Elsőként bizonyítottuk neurofiziológiai mérésekkel, hogy a fokális léziókban megjelenő cerebelláris tremor átlagosan 3, de legkésőbb 8 héten belül spontán meggyógyul. A lamotriginnel kezelt epilepsziás betegek 25%-ában mértünk kétoldali, kóros intenciós tremort, melynek középfrekvenciája a fiziológias tremor tartományán belül volt, de a frekvenciadiszperzió a kóros tremorokra jellemzően beszűkült. Az objektív tremorjellemzők alapján felvetettük annak a lehetőségét, hogy a lamotrigin nem toxikus gyógyszer szint mellett is modulálhatja a cerebellum működését. Eredményeink azt igazolják, hogy a fokális cerebelláris léziókban megjelenő tremor egyértelműen különbözik az esszenciális tremortól vagy a gyógyszer indukálta tremortól.

8. Summary

Tremor is the most common hyperkinetic movement disorder. Pathomechanism of tremor is not clear. All structures participating in motor regulation have been linked to tremor control. The cerebellum gained bigger importance than other structures, as it was proved its functional and neuropathological involvement in essential tremor (which is the most common tremor syndrome). Moreover, it is known that focal cerebellar lesions, as well as toxic effects eg. drugs affecting the whole cerebellum might also cause tremor. Essential tremor is a well-known condition, data on the two latter entities are scarce. We carried out quantitative analysis of 68 patients with focal cerebellar lesions. The exact location of the lesion was determined in 34 cases and it was correlated with neurophysiological parameters of tremor. 10 patients were followed-up to determine temporal changes in tremor characteristics. We carried out quantitative tremor analysis in further 28 patients with lamotrigine monotherapy. To best of our knowledge, we described for the first time the neurophysiological characteristics of tremor induced by focal lesions of the cerebellum. We demonstrated that cerebellar tremor is a pathological, low amplitude central tremor, which has a low frequency around 2-3 Hz in the majority of cases. Rarely, other tremor type might also occur with normal frequency and elevated amplitude. Tremor is always unilateral, it occurs ipsilaterally to the side of the lesion. Contrary to the current consensus statement, we proved with objective measurements that cerebellar tremor might be present not only in intentional, but in postural position, too. We created the ever first lesion-tremor map of the cerebellum. Lobules I-V were associated with postural tremor, whereas lobules I-VI were linked to intentional tremor. We provide the first neurophysiological evidence for improvement of cerebellar tremor in 3 but max. 8 weeks after acute cerebellar lesions. We measured pathological, bilateral intentional tremor in 25% of epilepsy patients receiving lamotrigine monotherapy. Center frequency of the tremor was normal. However, frequency dispersion was narrow, characteristic for pathological tremors. Objective parameters of lamotrigine-induced tremor raised the possibility that lamotrigine might modulate the function of the cerebellum, even in the absence of toxic serum levels. Our results demonstrate that tremor in focal lesions of the cerebellum is obviously different from essential tremor and drug-induced tremor.

9. Irodalomjegyzék

- Abila B, Wilson JF, Marshall RW, Richens A. (1985) The tremorolytic action of beta-adrenoceptor blockers in essential, physiological and isoprenaline-induced tremor is mediated by beta-adrenoceptors located in a deep peripheral compartment. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 20: 369–376.
- Adanyeguh IM, Perlberg V, Henry P-G, Rinaldi D, Petit E, Valabregue R, Brice A, Durr A, Mochel F. (2018) Autosomal dominant cerebellar ataxias: Imaging biomarkers with high effect sizes. *NeuroImage. Clin.*, 19: 858–867.
- Ahmad S, Fowler LJ, Whitton PS. (2005) Lamotrigine, carbamazepine and phenytoin differentially alter extracellular levels of 5-hydroxytryptamine, dopamine and amino acids *Epilepsy Res.*, 63: 141–149.
- Alonso-Juarez M, Torres-Russotto D, Crespo-Morfin P, Baizabal-Carvallo JF (2017) The clinical features and functional impact of valproate-induced tremor. *Parkinsonism Relat D.*, 44: 147-150.
- Alsouk BAA. (2018) Long-term efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy patients. Phd-thesis;
- Arif Svoronos, A., Resor, S. R., Buchsbaum, R., & Hirsch, L. J. H. (2011) The effect of age and comedication on lamotrigine clearance, tolerability, and efficacy. *Epilepsia*, 52: 1905–1913.
- Arshaduddin M, Al Kadasah S, Biary N, Al Deeb S, Al Moutaery K, Tariq M. (2004) Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor augments harmaline-induced tremor in rats. *Behav. Brain Res.*, 153: 15–20.
- Athauda D, Batley R, Ellis C. (2015) Clinically silent idiopathic Parkinson's disease unmasked by valproate use: a brief report. *Aging Clin. Exp. Res.*, 27: 387–390.
- Atkin A, Kozlovskaya IB. (1976) Effects of cooling cerebellar nuclei on evoked forearm oscillations *Exp. Neurol.*, 50: 766–776.

- van Baarsen KM, Kleinnijenhuis M, Jbabdi S, Sotiropoulos SN, Grotenhuis JA, van Cappellen van Walsum AM. (2016) A probabilistic atlas of the cerebellar white matter. *Neuroimage*, 124: 724–732.
- Baker MR, Baker SN. (2012) Beta-adrenergic modulation of tremor and corticomuscular coherence in humans. *PLoS One*, 7: e49088.
- Bares M, Lungu O V, Liu T, Waechter T, Gomez CM, Ashe J. (2011) The neural substrate of predictive motor timing in spinocerebellar ataxia. *Cerebellum*, 10: 233–244.
- Bauer IE, Suchting R, Cazala F, Alpak G, Sanches M, Nery FG, Zunta-Soares GB, Soares JC. (2018) Changes in amygdala, cerebellum, and nucleus accumbens volumes in bipolar patients treated with lamotrigine. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 278: 13–20.
- Benito-Leon J, Labiano-Fontcuberta A. (2016) Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Clinical Evidence. *Cerebellum*, 15: 253–262.
- Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovin H, Abeles M, Vaadia E. (1998) Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci.*, 21: 32–38.
- Beuter A, Barbo E Fau - Rigal R, Rigal R Fau - Blanchet PJ, Blanchet PJ, Mov D. (2005) Characterization of subclinical tremor in Parkinson's disease. *Mov Disorders*, 20:945-50.
- Beuter A, Edwards R. (1999) Using frequency domain characteristics to discriminate physiologic and parkinsonian tremors. *J. Clin. Neurophysiol.*, 16: 484–494.
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G. (2018) Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov. Disord.*, 33: 75–87.
- di Biase L, Brittain J-S, Shah SA, Pedrosa DJ, Cagnan H, Mathy A, Chen Ch, Martin-Rodriguez J, Francisco Mir P, Timmerman L, Schwingenschuh P, Bhatia K, Di Lazzaro V, Brown P. (2017) Tremor stability index: a new tool for differential diagnosis in tremor syndromes *Brain*, 140: 1977–1986.

- Bostan AC, Dum RP, Strick PL. (2013) Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends Cogn. Sci.*, 17: 241–254.
- Bostan AC, Strick PL. (2010) The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychol. Rev.*, 20: 261–270.
- Bostan AC, Strick PL. (2018) The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Nat. Rev. Neurosci.*, 19: 338–350.
- Broersma M, van der Stouwe AMM, Buijink AWG, de Jong BM, Groot PFC, Speelman JD, Tijssen MAJ, van Rootselaar AF, Maurits NM. (2016) Bilateral cerebellar activation in unilaterally challenged essential tremor. *NeuroImage. Clin.*, 11: 1–9.
- Brooks VB, Cooke JD, Thomas JS. The continuity of movements. In: *Control of posture and locomotion*. Springer, New York, 1973; p. 257–272.
- Brown P, Rothwell JC, Stevens JM, Lees AJ, Marsden CD. (1997) Cerebellar axial postural tremor. *Mov. Disord.*, 12: 977–984.
- Brugger F, Bhatia KP, Besag FM (2016) Valproate-Associated Parkinsonism: A Critical Review of the Literature. *Drugs CNS*, 30:527-40.
- Bucher SF, Seelos KC, Dodel RC, Reiser M, Oertel WH. (1997) Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.*, 41: 32–40.
- Bushara KO, Malik T Fau - Exconde RE, Exconde RE. (2005) The effect of levetiracetam on essential tremor. *Neurology*, 64:1078-80.
- Buss DC, Marshall RW, Milligan N, McQueen I, Compston DA, Routledge PA. (1997) The effect of intravenous aminophylline on essential tremor. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 43: 119–121.
- Buss DC, Phillips DI, Littley MD, Marshall RW, Routledge PA, Lazarus JH. (1989) The effect of theophylline on thyrotoxic tremor. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 28: 103–107.
- Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PEJ, Rhodes L, Bolden-Watson C, Zhou J, Ascher JA. (1999) Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry*, 156: 1019–1023.

- Cerasa A, Quattrone A. (2016) Linking Essential Tremor to the Cerebellum-Neuroimaging Evidence. *Cerebellum*, 15: 263–275.
- Ceravolo R, Salvetti S, Piccini P, Lucetti C, Gambaccini G, Bonuccelli U. (1999) Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor. *Mov. Disord.*, 14: 468–472.
- Cerminara NL, Aoki H, Loft M, Sugihara I, Apps R. (2013) Structural basis of cerebellar microcircuits in the rat. *J. Neurosci.*, 33: 16427–16442.
- Chang A, Fox SH. (2016) Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Drugs*, 76: 1093–1118.
- Cheng HC, Ulane CM, Burke RE. (2010) Clinical progression in Parkinson disease and neurobiology of axons. *Annals of Neurol*, 67: 715-725.
- Coenen VA, Allert N, Paus S, Kronenburger M, Urbach H, Madler B. (2014) Modulation of the cerebello-thalamo-cortical network in thalamic deep brain stimulation for tremor: a diffusion tensor imaging study. *Neurosurgery*, 75: 657–670.
- Cohen AF, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW. (1987) Lamotrigine, a new anticonvulsant: Pharmacokinetics in normal humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 42: 535–541.
- Cole JD, Philip HI, Sedgwick EM. (1988) Stability and tremor in the fingers associated with cerebellar hemisphere and cerebellar tract lesions in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 51: 1558–1568.
- Colebatch JG, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. (1990) Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet (London, England)*, 336: 1028–1030.
- Cunningham MO, Jones RSG. (2000) The anticonvulsant, lamotrigine decreases spontaneous glutamate release but increases spontaneous GABA release in the rat entorhinal cortex in vitro. *Neuropharmacology*, 39: 2139–2146.
- D'Angelo E, Casali S. (2013) Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition. *Front. Neural Circuits*, 6: 116.

- Dash SK, Stezin A, Takalkar T, George L, Kamble NL, Netravathi M, Yadav R, Kumar KJ, Ingahalikar M, Saini J, Pal PK. (2019) Abnormalities of white and grey matter in early multiple system atrophy: comparison of parkinsonian and cerebellar variants. *Eur. Radiol.*, 29: 716-724.
- Dauer W., Przedborski S. (2003) Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39: 889-909.
- De Marcos, F. A., Ghizoni, E., Kobayashi, E., Li, L. M., & Cendes, F. (2003) Cerebellar volume and long-term use of phenytoin. *Seizure*, 12(5), 312–315.
- Despres C, Richer F, Roberge M-C, Lamoureux D, Beuter A. (2005) Standardization of quantitative tests for preclinical detection of neuromotor dysfunctions in pediatric neurotoxicology. *Neurotoxicology*, 26: 385–395.
- Deuschl G, Bain P, Brin M. (1998) Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov. Disord.*, 13 Suppl 3: 2–23.
- Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R (2011) Treatment of patients with essential tremor. *Lancet N.*, 10:148-61.
- Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. (2001) The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve*, 24: 716–735.
- Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E, Ramnani N. (2009) A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *Neuroimage*, 46: 39–46.
- Diedrichsen J, Maderwald S, Kuper M, Thurling M, Rabe K, Gizewski ER, Ladd ME, Timmann D. (2011) Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure. *Neuroimage*, 54: 1786–1794.
- Dovzhenok A, Rubchinsky LL. (2012) On the origin of tremor in Parkinson's disease. *PLoS One*, 7: e41598.
- DrugBank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00555>. 2019; 2019
- Duarte J, Sempere Ap, Cabezas MC, Cabezas, Marcos J, Claveria LE. (1996) Postural myoclonus induced by phenytoin. *Clin N.*, 19: 536-8.
- Edwards R, Beuter A. (1999) Indexes for identification of abnormal tremor using computer tremor evaluation systems. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 46: 895–898.

- Elble R, Bain P, Forjaz MJ, Haubenberger D, Testa C, Goetz CG, Leentjens AFG, Martinez-Martin P, Pavy-Le Traon A, Post B, Sampaio C, Stebbins GT, Weintraub D, Schrag A. (2013) Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov. Disord.*, 28: 1793–1800.
- Elble RJ. (1996) Central mechanisms of tremor. *J. Clin. Neurophysiol.*, 13: 133–144.
- Elble RJ. (2000) Origins of tremor. *Lancet* (London, England), 355: 1113–1114.
- Factor SA. Lithium-induced movement disorders. In: *Drug-induced movement disorders*. CRC Press; 2004. p. 226–249.
- Fanciulli A, Wenning GK. (2015) Multiple-system atrophy. *N. Engl. J. Med.*, 372: 249–263.
- Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G. (1988) Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45: 71–76.
- Farkas Z, Csillik A, Szirmai I, Kamondi A. (2006) Asymmetry of tremor intensity and frequency in Parkinson's disease and essential tremor. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 12: 49–55.
- Farkas Z, Gulyas S, Molnar R, Szirmai I, Kamondi A. (2010) Quantitative analysis of motor performance in epilepsy patients treated with valproate. *Seizure*, 19: 173–177.
- Farkas Z, Szirmai I, Kamondi A. (2006) Impaired rhythm generation in essential tremor. *Mov. Disord.*, 21: 1196–1199.
- Ferrier D. T, A. (1894) Record of experiments illustrative of the symptomatology and degenerations owing lesions of the cerebellum and its peduncles and related structures in nkeys. *Philos. Trans. R. Soc. London.*, 185: 719 LP – 778.
- Filip P, Lungu O V, Manto M-U, Bares M. (2016) Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Physiological Evidence. *Cerebellum*, 15: 774–780.
- Flament D, Hore J. (1988) Comparison of cerebellar intention tremor under isotonic and isometric conditions. *Brain Res.*, 439: 179–186.

- Gironell A, Kulisevsky J, Lorenzo J, Barbanoj M, Pascual-Sedano B, Otermin P. (2002) Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study. *Arch. Neurol.*, 59: 413–417.
- Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanoj M. (2004) Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study. *J. Clin. Neurophysiol.*, 21: 446–450.
- Gironell A, Ribosa-Nogue R, Gich I, Marin-Lahoz J, Pascual-Sedano B. (2015) Severity stages in essential tremor: a long-term retrospective study using the glass scale. *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N. Y.)*, 5: 299.
- Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. (2003) Lamotrigine. *Drugs*, 63: 2029–2050.
- Grodd W, Hulsman E, Lotze M, Wildgruber D, Erb M. (2001) Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. *Hum. Brain Mapp.*, 13: 55–73.
- Gruol DL, Koibuchi N, Manto M, Molinari M, Schmähmann JD, Shen Y. *Essentials of cerebellum and cerebellar disorders*. Springer, New York; 2016: 14.
- Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, Sprenger A, Rambold H, Wenzelburger R, Heide W, Deuschl G. (2003) Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain*, 126: 1319–1332.
- Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, Toni I, Bloem BR. (2012) Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits?. *Brain*, 135: 3206–3226.
- Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. (2013) The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci R.*, 13: 378.
- Herculano-Houzel S. (2009) The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Front. Hum. Neurosci.*, 3: 31.
- Hess CW, Pullman SL. (2012) Tremor: clinical phenomenology and assessment techniques. *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N. Y.)*, 2: tre-02-65-365-1.

- Holmes G. (1922) The Croonian Lectures On the clinical symptoms of cerebellar disease and their interpretation. *Lancet*, 199: 1177–1182.
- Holroyd S, Smith D. (1995) Disabling parkinsonism due to lithium: a case report. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 8: 118–119.
- Hoshi E, Tremblay L, Féger J, Carras PL, Strick PL. (2005) The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat. Neurosci.*, 8: 1491.
- Hua SE, Lenz FA. (2005) Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. *J. Neurophysiol.*, 93: 117–127.
- Hyman NM, Dennis PD, Sinclair KGA. (1979) Tremor due to sodium valproate. *Neurology*, 29: 1177.
- Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, Thompson PD, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. (1993) A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Annals of Neurol.*, 34: 82-90.
- Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz PJ, Molina JA. (1997) Drug-Induced Movement Disorders. *Drug Saf.*, 16: 180–204.
- Kaindlstorfer C, Granata R, Wenning GK. (2013) Tremor in Multiple System Atrophy - a review. *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N. Y.)*, 3: tre-03-165-4252-1.
- Takei S, Ishikawa T, Lee J, Honda T, Hoffman DS. (2018) Physiological and morphological principles underpinning recruitment of the cerebellar reserve. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 17: 184-192.
- Karas BJ, Wilder BJ, Hammond EJ, Bauman AW. (1982) Valproate tremors. *Neurology*, 32: 428.
- Kellett MW, Chadwick DW. (2004) Antiepileptic drug-induced movement disorders. *Neurol. Dis. Ther.*, 62: 309–356.
- Kim M-S, Tak HJ, Son SM. (2014) Recovery of cerebellar peduncle injury in a patient with a cerebellar tumor: validation by diffusion tensor tractography. *Neural Regen. Res.*, 9: 1929–1932.

- Köhling R. (2002) Voltage-gated Sodium Channels in Epilepsy. *Epilepsia*, 43: 1278–1295.
- Koliqi R, Polidori C, Islami H. (2015) Prevalence of Side Effects Treatment with Carbamazepine and Other Antiepileptics in Patients with Epilepsy. *Mater. Sociomed.*, 27: 167–171.
- Konczak J, Pierscianek D, Hirsiger S, Bultmann U, Schoch B, Gizewski ER, Timmann DG, Maschke M, Frings M. (2010) Recovery of upper limb function after cerebellar stroke: lesion symptom mapping and arm kinematics. *Stroke*, 41: 2191–2200.
- Kovacs A, Kiss M, Pinter N, Szirmai I, Kamondi A. (2019) Characteristics of Tremor Induced by Lesions of the Cerebellum. *Cerebellum*, 18: 705-720.
- Kovacs N, Balas I, Illes Z, Kellenyi L, Doczi TP, Czopf J, Poto L, Nagy F. (2006) Uniform qualitative electrophysiological changes in postoperative rest tremor. *Mov. Disord.*, 21: 318–324.
- Kronenbuerger M, Konczak J, Ziegler W, Buderath P, Frank B, Coenen VA, Kiening K, Reinacher P, Noth J, Timmann D. (2009) Balance and motor speech impairment in essential tremor. *Cerebellum*, 8: 389–398.
- Kuo C-C, Lu L. (1997) Characterization of lamotrigine inhibition of Na⁺ channels in rat hippocampal neurones *Br. J. Pharmacol.*, 121: 1231–1238.
- Lai Eugene. Cerebellar Disease. In: Loren Rolak, *Neurology Secrets (Fifth Edition)*, Mosby, Philadelphia, 2010: 157-167.
- Lange KW, Kornhuber J, Riederer P. (1997) Dopamine/glutamate interactions in Parkinson's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 21: 393–400.
- Larochelle L, Bedard P, Boucher R, Poirier LJ. (1970) The rubro-olivo-cerebello-rubral loop and postural tremor in the monkey. *J. Neurol. Sci.*, 11: 53–64.
- Lawrenson C, Bares M, Kamondi A, Kovacs A, Lumb B, Apps R, Filip P, Manto M. (2018) The mystery of the cerebellum: clues from experimental and clinical observations. *Cerebellum & ataxias*, 5: 8.

- Lee A, Tominaga K, Furuya S, Miyazaki F, Altenmüller E. (2014) Quantification of a secondary task-specific tremor in a violinist after a temporal lobectomy. *Front. Hum. Neurosci.*, 8: 559.
- Lei P, Ayton S, Appukuttan AT, Moon S, Duce JA, Volitakis I, Cherny R, Wood SJ, Greenough M, Berger G. (2017) Lithium suppression of tau induces brain iron accumulation and neurodegeneration. *Mol. Psychiatry*, 22: 396.
- Lejoyeux M, Ades J. (1997) Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J. Clin. Psychiatry*, 58 Suppl 7: 11–5; discussion 16.
- Liihdorf K, Lund M. (1977) Phenytoin-induced hyperkinesia. *Epilepsia*, 18: 409–415.
- Louis ED. (2010) Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol.*, 9: 613–622.
- Louis ED. (2016) Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Neuropathological Evidence. *Cerebellum*, 15: 235–242.
- Louis ED, Gillman A, Boschung S, Hess CW, Yu Q, Pullman SL. (2012) High width variability during spiral drawing: further evidence of cerebellar dysfunction in essential tremor. *Cerebellum*, 11: 872–879.
- Louis ED, Lenka A. (2017) The Olivary Hypothesis of Essential Tremor: Time to Lay this Model to Rest? *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N. Y.)*, 7: 473.
- Louis ED, Lynch T, Ford B, Greene P, Bressman SB, Fahn S. (1996) Delayed-onset cerebellar syndrome. *Arch. Neurol.*, 53: 450–454.
- Louis ED, Pullman SL. (2001) Comparison of clinical vs. electrophysiological methods of diagnosing of essential tremor. *Mov. Disord.* 16: 668–673.
- Louis ED, Thawani SP, Andrews HF. (2009) Prevalence of essential tremor in a multiethnic, community-based study in northern Manhattan, New York, N.Y. *Neuroepidemiology*, 32: 208–214.
- Louis ED, Vonsattel JPG. (2008) The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov. Disord.*, 23: 174–182.

- Lungu O V, Bares M, Liu T, Gomez CM, Cechova I, Ashe J. (2016) Trial-to-trial Adaptation: Parsing out the Roles of Cerebellum and BG in Predictive Motor Timing. *J. Cogn. Neurosci.*, 28: 920–934.
- Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. (2000) Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience*, 96: 549–564.
- Mally J, Baranyi M, Vizi ES. (1996) Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J. Neural Transm.*, 103: 555–560.
- Marek M, Paus S, Allert N, Madler B, Klockgether T, Urbach H, Coenen VA. (2015) Ataxia and tremor due to lesions involving cerebellar projection pathways: a DTI tractographic study in six patients. *J. Neurol.*, 262: 54–58.
- Marr D. (1969) A theory of cerebellar cortex. *J. Physiol.*, 202: 437–470.
- McDonald JW, Althomsons SP, Hyrc KL, Choi DW, Goldberg MP. (1998) Oligodendrocytes from forebrain are highly vulnerable to AMPA/kainate receptor-mediated excitotoxicity. *Nat. Med.*, 4: 291.
- McFarland NR. (2016) Diagnosctic approach of atypical parkinsonian syndromes. *Continuum*, 22: 1117-1142.
- Mehndiratta MM, Satyawani M, Gupta S, Khwaja GA. (2005) Clinical and surface EMG characteristics of valproate induced tremors. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*, 45: 177–182.
- Meigal AY, Rissanen SM, Tarvainen MP, Georgiadis SD, Karjalainen PA, Airaksinen O, Kankaanpaa M. (2012) Linear and nonlinear tremor acceleration characteristics in patients with Parkinson's disease. *Physiol. Meas.*, 33: 395–412.
- Milanov I. (2001) Electromyographic differentiation of tremors. *Clin. Neurophysiol.*, 112: 1626–1632.
- Molinari M, Restuccia D, Leggio MG. (2009) State estimation, response prediction, and cerebellar sensory processing for behavioral control. *The Cerebellum*, 8: 399–402.
- Moreira B, Thomé-Souza S, Valente K. (2007) Late side-effects of valproate and lamotrigine. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.*, 13: 187–189.

- Morgan JC, Kurek JA, Davis JL, Sethi KD. (2017) Insights into Pathophysiology from Medication-induced Tremor. *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N. Y).*, 7: 442.
- Morgan JC, Sethi KD. (2005) Drug-induced tremors. *Lancet Neurol.*, 4: 866–876.
- Mugnaini E. (1983) The length of cerebellar parallel fibers in chicken and rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 220: 7–15.
- Musazzi L, Racagni G, Popoli M (2011) Stress, glucocorticoids and glutamate release: effects of antidepressant drugs. *Neurochem. I.*, e1872-9754.
- Nakamura R, Kamakura K, Tadano Y, Hosoda Y, Nagata N, Tsuchiya K, Iwata M, Shibasaki H. (1993) MR imaging findings of tremors associated with lesions in cerebellar outflow tracts: report of two cases. *Mov. Disord.*, 8: 209–212.
- Nicoletti G, Manners D, Novellino F, Condino F, Malucelli E, Barbiroli B, Tonon C, Arabia G, Salsone M, Giofre' L, Testa C, Lanza P, Lodi R, Quattrone A. (2010) Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. *Neurology*, 74: 988–994.
- Niedermeyer E. (2004) The electrocerebellogram. *Clin. EEG Neurosci.*, 35: 112–115.
- Oscarsson O. (1965) Functional organization of the spino- and cuneocerebellar tracts. *Physiol. Rev.*, 45: 495–522.
- Papapetropoulos S, Katzen HL, Scanlon BK, Guevara A, Singer C, Levin BE. (2010) Objective quantification of neuromotor symptoms in Parkinson's disease: implementation of a portable, computerized measurement tool. *Park. Dis.* 2010; Article ID 760196, 6 pages. <https://doi.org/10.4061/2010/760196>.
- Park Y-G, Park H-Y, Lee CJ, Choi S, Jo S, Choi H, Kim YH, Shin HS, Llinas RR, Kim D. (2010) Ca(V)3.1 is a tremor rhythm pacemaker in the inferior olive. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 107: 10731–10736.
- Peck AW. (1991) Clinical Pharmacology of Lamotrigine. *Epilepsia*, 32: S9–S12.
- Pedrosa DJ, Reck C, Florin E, Pauls KAM, Maarouf M, Wojtecki L, Dafsari HS, Sturm V, Schnitzler A, Fink GR, Timmermann L. (2012) Essential tremor and tremor in Parkinson's disease are associated with distinct 'tremor clusters' in the ventral thalamus. *Exp. Neurol.*, 237: 435–443.

- Perucca E, Meador KJ. (2005) Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol. Scand.*, 112: 30–35.
- Plenz D, Kital ST. (1999) A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature*, 400: 677–682.
- Poirier LJ, Lafleur J, de Lean J, Guiot G, Larochelle L, Boucher R. (1974) Physiopathology of the cerebellum in the monkey. 2. Motor disturbances associated with partial and complete destruction of cerebellar structures. *J. Neurol. Sci.*, 22: 491–509.
- Popa LS, Hewitt AL, Ebner TJ. (2013) Purkinje cell simple spike discharge encodes error signals consistent with a forward internal model. *Cerebellum*, 12: 331–333.
- Popa LS, Streng ML, Ebner TJ. (2017) Long-Term Predictive and Feedback Encoding of Motor Signals in the Simple Spike Discharge of Purkinje Cells. *eNeuro*, 4
- Raethjen J, Govindan RB, Kopper F, Muthuraman M, Deuschl G. (2007) Cortical involvement in the generation of essential tremor. *J. Neurophysiol.*, 97: 3219–3228.
- Raethjen J, Lemke MR, Lindemann M, Wenzelburger R, Krack P, Deuschl G. (2001) Amitriptyline enhances the central component of physiological tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 70: 78–82.
- Raina GB, Cersosimo MG, Folgar SS, Giugni JC, Calandra C, Paviolo JP, Tkachuk VA, Zuniga RC, Tschopp AL, Calvo DS, Pellene LA, Uribe Roca MC, Velez M, Giannaula RJ, Fernandez Pardal MM, Micheli FE. (2016) Holmes tremor: clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. *Neurology*, 86: 931-938.
- Rao AK, Gillman A, Louis ED. (2011) Quantitative gait analysis in essential tremor reveals impairments that are maintained into advanced age. *Gait Posture*, 34: 65–70.
- Reutens DC, Duncan JS, Patsalos PN. (1993) Disabling tremor after lamotrigine with sodium valproate. *Lancet*, 342: 185–186.
- Rinnerthaler M, Luef G, Mueller J, Seppi K, Wissel J, Trinkla E, Bauer G, Poewe W. (2005) Computerized tremor analysis of valproate-induced tremor: a comparative study of controlled-release versus conventional valproate. *Epilepsia*, 46: 320–323.

- Sasaki R, Maki F, Hara D, Tanaka S, Hasegawa Y. (2017) Stratification of disease progression in a broad spectrum of degenerative cerebellar ataxias with a clustering method using MRI-based atrophy rates of brain structures. *Cerebellum & ataxias*, 4: 9.
- Sasso E, Delsoldato S, Negrotti A, Mancina D (1994) Reversible valproate-induced extrapyramidal disorders., *Epilepsia*, 0013-9580.
- Schlerf JE, Verstynen TD, Ivry RB, Spencer RMC. (2010) Evidence of a novel somatopic map in the human neocerebellum during complex actions. *J. Neurophysiol.*, 103: 3330–3336.
- Schmahmann JD. Cerebellar cognitive affective syndrome and the neuropsychiatry of the cerebellum. In: Manto M. *Handbook of the cerebellum and cerebellar disorders*, Springer, New York, 2013: 1717–1751.
- Schmahmann JD, Doyon J, McDonald D, Holmes C, Lavoie K, Hurwitz AS, Kabani N, Toga A, Evans A, Petrides M. (1999) Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage*, 10: 233–260.
- Schmahmann JD, MacMore J, Vangel M. (2009) Cerebellar stroke without motor deficit: clinical evidence for motor and non-motor domains within the human cerebellum. *Neuroscience*, 162: 852–861.
- Sechi GP, Pirisi A, Agnetti V, Piredda M, Zuddas M, Tanca S, Piras ML, Aiello I, Deserra F, Rosati G. (1989) Efficacy of carbamazepine on cerebellar tremors in patients with superior cerebellar artery syndrome. *J. Neurol.*, 236: 461–463.
- Serrano-Duenas M. (2002) Fluoxetine-induced tremor: clinical features in 21 patients. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 8: 325–327.
- Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ, Caviness JN, Hentz JG, Beach TG. (2008) Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology*, 70: 1452–1455.
- Shuaib UA, Rajput AH, Robinson CA, Rajput A. (2016) Neuroleptic-induced Parkinsonism: Clinicopathological study. *Mov. Disord.*, 31: 360–365.
- Silver M, Factor SA. (2013) Valproic acid-induced parkinsonism: Levodopa responsiveness with dyskinesia. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 19: 758–760.

- Stacy M, Jankovic J. (1992) Tardive tremor. *Mov. Disord.*, 7: 53–57.
- Stenbom Y, Tonnby B, Hagberg B. (1998) Lamotrigine in Rett syndrome: treatment experience from a pilot study. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 7: 49–52.
- Stoodley CJ, Schmahmann JD. (2010) Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex.*, 46: 831–844.
- Tarakad A, Jankovic J. (2017) Diagnosis and management of Parkinson's disease. *Seminars in Neurology*, 37: 118-126.
- Thome-Souza S, Moreira B, Valente KD. (2012) Late adverse effects of the coadministration of valproate and lamotrigine. *Pediatr. Neurol.*, 47: 47–50.
- Timmann D, Konczak J, Ilg W, Donchin O, Hermsdorfer J, Gizewski ER, Schoch B. (2009) Current advances in lesion-symptom mapping of the human cerebellum. *Neuroscience*, 162: 836–851.
- Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund H, Schnitzler A. (2002) The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain*, 126: 199–212.
- Verma A, Miller P, Carwile ST, Husain AM, Radtke RA. (1999) Lamotrigine-induced blepharospasm. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.*, 19: 877–880.
- Vial F, Kassavetis P, Merchant S., Haubenberger D, Hallett M. (2019) How to do an electrophysiologic study of tremor. *Clin. Neurophysiol. Practice*, 4: 134-142.
- Vinod KY, Subhash MN. (2002) Lamotrigine induced selective changes in 5-HT_{1A} receptor mediated response in rat brain. *Neurochem. Int.*, 40: 315–319.
- Voogd J, Feirabend HKP, Schoen JHR. (2004) Cerebellum and precerebellar nuclei. *Hum. Nerv. Syst.*, 3: 471–545.
- Vriend J, Alexiuk NA, Life S. (1997) Lamotrigine inhibits the in situ activity of tyrosine hydroxylase in striatum of audiogenic seizure-prone and audiogenic seizure-resistant Balb/c mice., 0024-3205.
- Wang JY, Hessler D, Hagerman RJ, Simon TJ, Tassone F, Ferrer E, Rivera SM. (2017) Abnormal trajectories in cerebellum and brainstem volumes in carriers of the fragile X premutation. *Neurobiol. Aging*, 55: 11–19.

- de Wildt SN, Kearns GI, Leeder JS, van den Anker JN (1999) Glucuronidation in humans. Pharmacogenetic and developmental aspects., Clin P., 0312-5963.
- Wolfgang G, Ernst H, Martin L, Dirk W, Michael E. (2001) Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. Hum. Brain Mapp., 13: 55–73.
- Wu T, Hallett M. (2013) The cerebellum in Parkinson's disease. Brain, 136: 696–709.
- Xu CY, Yin HM, Zhang BR. (2016) Evaluating the electrophysiological features of tremor in Parkinson's disease and essential tremor using accelerometry, Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 96: 3289–3293.
- Yang J-H, Chung S-W, Kim J-S. (2010) Action tremor associated with lamotrigine monotherapy. J. Mov. Disord., 3: 18–19.
- Yuan X, Eisen AM, McBain CJ, Gallo V. (1998) A role for glutamate and its receptors in the regulation of oligodendrocyte development in cerebellar tissue slices. Development, 125: 2901-2914.
- Zaccara G, Cincotta M, Borgheresi A, Balestrieri F. (2004) Adverse motor effects induced by antiepileptic drugs. Epileptic Disord., 6: 153–168.
- Zaninelli R, Bauer M, Jobert M, Müller-Oerlinghausen B. (2001) Changes in quantitatively assessed tremor during treatment of major depression with lithium augmented by paroxetine or amitriptyline. J. Clin. Psychopharmacol., 21: 190–198.
- De Zeeuw CI, Hoebeek FE, Schonewille M. (2008) Causes and consequences of oscillations in the cerebellar cortex. Neuron, 58: 655–658.
- Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA. (2006) Chorea induced by lamotrigine. J. Child Neurol., 21: 357.
- Zhang J, Xing Y, Ma X, Feng L. (2017) Differential Diagnosis of Parkinson Disease, Essential Tremor, and Enhanced Physiological Tremor with the Tremor Analysis of EMG. Parkinsons. Dis., 1597907.
- Zubenko GS, Lipinski JF, Cohen BM, Barreira PJ. (1984) Comparison of metoprolol and propranolol in the treatment of akathisia. Psychiatry Res., 11: 143–149.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

A. Kovács, M. Kiss, N. Pintér, I. Szirmai, A. Kamondi. *Characteristics of tremor induced by lesions in the cerebellum*, The Cerebellum, 2019, 18: 705-720.

A. Kovács, Zs. Farkas, A. Kelemen, V. Juhos, A. Szűcs, A. Kamondi. *Lamotrigine induces tremor among epilepsy patients probably via cerebellar pathways*. The Tohoku Journal of Experimental Medicine 2019, 248(4): 273-284.

Ch. Lawrenson, M. Bares, A. Kamondi, A. Kovács, B. M. Lumb, R. Apps, P. Philip, M. Manto. *The mystery of the cerebellum: clues from experimental and clinical observations*, Cerebellum and Ataxias, 2018, 5:8.

10.2. A disszertációtól független publikációk

Szűcs A., Horváth A., Fabó D., Szabó G., Kovács A., Halász P.: *Pszichiátriai zavarok epilepsziában: klinikai jelenségek*, Neuropsychopharmacol Hung 2017; 19(3): 147-158.

Kovács A., Kocsis K., Vass I., Szabó M., Fazakas Z.: *Kiegészítő kezelés alkalmazása 2-es típusú cukorbetegség körében*, Orvostudományi Értesítő, 2012, 85(2): 86-90.

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom mindazoknak, akik a munkám során mellettem álltak.

Elsősorban és főként köszönöm a témavezetőmnek, dr. Kamondi Anita professzor asszonynak, hogy hét éve a mentorom, támogatóm, segítőm, példaképem, tanácsadóm. Ötödéves orvostanhallgató koromban ő csillantotta meg számomra a neurológia szépségeit, és azóta is táplálja bennem a rajongást. Köszönöm neki a témafelvetést, köszönöm, hogy megadta a lehetőséget a közös tudományos munkára. Köszönöm a minden napos odafigyelést, időt, energiát, türelmet, amit az én tanításomra, csiszolásomra, megerősítemre szánt. Köszönöm, hogy együtt lélegzett velem minden nehézségben és örömben. Köszönöm az igen motiváló bizalmát, ami néha az önmagamra vetett bizalomnál is nagyobb volt.

Köszönöm dr. Szirmai Imre professzor úrnak, hogy élete végéig a pártfogóm volt, hogy a háttérben mindig jelen volt, és megadta a mércét a munka minőségéhez.

Köszönöm dr. Farkas Zsuzsannának az önzetlen tanítását, amivel maradéktalanul átadta nekem a - munkámhoz mindvégig elengedhetetlen - tremorregisztrálás módszertanával kapcsolatos tudását, tapasztalatát.

Köszönettel tartozom azoknak az egyetemi oktatóimnak is, dr. Szabó Mónikának és dr. Szilágyi Tibor professzor úrnak, akik először engedtek közel a tudományos munka szépségeihez.

Köszönöm az OKITI-ben dolgozó neurológus kollégáimnak, hogy aktívan segítették és támogatták a kutató munkámat. Köszönöm az OKITI Experimentális Laboratóriuma közösségének a mindennapos szellemi otthont, lelki kísérést. Külön köszönöm dr. Tóth Emíliának és dr. Horváth Andrásnak a statisztikában nyújtott türelmes segítséget. Köszönöm a barátaimnak, hogy megértően álltak mellettem a munkás hétköznapiakban, és őszintén örültek a legapróbb sikereimnek.

Kiemelt hálával gondolok a szüleimre, akik elveikhez hűen, saját érdekeik rovására is támogatták a tudományos munkámat, és szeretettel vállalták az ahhoz szükséges összes áldozatot. Kiapadhatatlan forrás a tőlük tanult értékrend. Ők oltották belém a szeretetet és tiszteletet a tudás, a munka, a jóra törekvés és azon személyek iránt, akik mindebben a segítségemre voltak, vannak.